



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA



Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Clínica Universitária de Cirurgia II

Trabalho Final de Mestrado Integrado em Medicina

Hemangiomas e malformações vasculares da cabeça e pescoço – artigo de revisão

Discente: Cristiana Sofia Afonso Sequeira

Orientador: Professor Doutor Carlos Zagalo

Instituto Português de Oncologia Lisboa Francisco Gentil

2015-2016

Abstract

Vascular anomalies, namely vascular tumors and malformations, frequently arise in the head and neck. Infantile hemangiomas are the most common tumors in infancy. Infantile hemangiomas are benign and they have a defined clinical course. Propranolol revolutionized the treatment of hemangiomas. Vascular malformations result from abnormal development of vascular elements, which are present at birth. Vascular malformations are diagnosed through history and imaging confirms the diagnosis. These are uncommon and which continue to enlarge over the time and includes venous malformation, lymphatic malformation, capillary malformations and arteriovenous malformations. In treatment of vascular malformations the collaboration with a multidisciplinary team is usual. For venous malformations the treatment can be complicated, however sclerotherapy and surgery are the mainstream treatments. The main treatment of capillary malformation is laser therapy. Surgery used to be the mainstay for lymphatic malformations, however sclerotherapy has some importance. The mainstay treatments of arteriovenous malformations are embolization and surgical resection, and are usually combined.

Key-words: arteriovenous malformations, capillary malformations, head and neck, hemangiomas, lymphatic malformations, vascular malformations, venous malformations

Resumo

As anomalias vasculares, nomeadamente os tumores e as malformações vasculares, afetam frequentemente a cabeça e pescoço. Os hemangiomas infantis são o tumor mais comum na infância. Os hemangiomas infantis são benignos e apresentam uma evolução clínica definida. O propranolol revolucionou o tratamento dos hemangiomas. As malformações vasculares resultam de um desenvolvimento anormal dos constituintes vasculares, presentes ao nascimento. As malformações vasculares são diagnosticadas através da história clínica e a imagiologia confirma o diagnóstico. Estas são incomuns e continuam a crescer ao longo do tempo e incluem malformações venosas, linfáticas, capilares e arteriovenosas. No tratamento das malformações vasculares, a colaboração com uma equipa multidisciplinar é frequente. Para as malformações venosas o tratamento pode ser difícil, contudo, a escleroterapia e a cirurgia são os principais tratamentos. O principal tratamento das malformações capilares é a terapia laser. A cirurgia é a principal abordagem nas malformações linfáticas embora a escleroterapia possa ter alguma importância. Os principais tratamentos nas malformações arteriovenosas são a embolização e a ressecção cirúrgica, estas são habitualmente usadas em combinação.

Palavras-chave: malformações arteriovenosas, malformações capilares, cabeça e pescoço, hemangiomas, malformações linfáticas, malformações vasculares, malformações venosas.

Introdução

A presente revisão tem como objetivo abordar uma temática que tem apresentado uma grande evolução nas últimas décadas, as anomalias vasculares, com particular interesse nas que afetam a cabeça e o pescoço.

A amplificação do conhecimento da patogênese molecular e genética nas últimas décadas, bem como o aparecimento de novas abordagens terapêuticas justificam o interesse desta revisão que apresenta como objetivo o conhecimento do estado de arte das anomalias vasculares.

A frequente confusão associada à terminologia usada na classificação das várias anomalias vasculares faz com que o conhecimento da comunidade médica sobre esta temática seja insuficiente, desatualizado e frequentemente inadequado, pelo que a presente revisão pretende clarificar este tema.

O presente trabalho final de mestrado tem por isso como objetivo primordial auxiliar a esclarecer, através de uma revisão bibliográfica, o conhecimento existente da classificação, apresentação clínica, diagnóstico e abordagem terapêutica das várias anomalias vasculares da cabeça e pescoço.

1. Classificação

As anomalias vasculares são muitas vezes designadas erroneamente por angiomas ou hemangiomas. Para que a avaliação e abordagem da anomalia vascular seja o mais apropriada possível, é fulcral que o diagnóstico seja preciso e haja uma padronização da terminologia utilizada. ^[1]

A classificação das anomalias vasculares tem evoluído nas últimas décadas em consequência da obtenção de mais conhecimento sobre a base genética e a identificação novas entidades. A primeira classificação foi a de Virchow, nesta todas as massas vasculares anómalas eram designadas por angioma. ^[2,3]

A classificação de Hamburg divide as malformações em tronculares e extra-tronculares. ^[3] Esta dicotomia é relevante para a abordagem prática das malformações. Só anos mais tarde, as malformações capilares foram adicionadas a esta classificação. ^[3,4]

A distinção entre hemangiomas e malformações vasculares foi desconhecida por um longo período de tempo. Os tumores vasculares, dos quais os hemangiomas são o principal representante apresentam um aumento da proliferação celular, ao contrário das malformações vasculares em que não há um aumento do turnover.

A *International Society for the Study of Vascular Anomalies* (ISSVA) tem feito esforços para uniformizar a classificação. A mais recente atualização ocorreu em 2014.^[5]

Nos tumores vasculares distinguem-se os benignos, os localmente agressivos e os malignos. Nos tumores benignos estão incluídos o hemangioma infantil, o hemangioma congénito, o angioma tufado, entre outros que podem ser constatados na tabela 1. Também os tumores localmente agressivos e malignos estão nomeados na Tabela 1, mas dada a sua raridade e por não serem alvo deste artigo, não serão abordados.^[5]

As malformações vasculares subdividem-se em malformações simples, malformações combinadas, malformações de vasos major e malformações associadas a outras anomalias.

Tumores vasculares benignos
Hemangioma Infantil
Hemangioma Congénito
HCRI
HCNI
HCPI
Angioma tufado
Hemangioma spindle cell
Hemangioma epitelióide
Granuloma piogénico (ou hemangioma capilar lobular)
Outros
Tumores vasculares localmente agressivos ou borderlines
Hemangioendotelioma Kaposiforme
Hemangioendotelioma Retiforme
Angioendotelioma intralinfático papilar, tumor Dabska
Hemangioendotelioma composto
Sarcoma de Kaposi
Outros
Tumores vasculares malignos
Angiosarcoma
Hemangioendotelioma epitelióide
Outros

Tabela 1 – Tumores vasculares

As malformações simples apresentam a composição de apenas 1 tipo de vaso, exceto a malformação arteriovenosa. Para além desta existem malformações capilares, malformações linfáticas e malformações venosas. Esta classificação está presente na Tabela 2.^[5]

<p>Malformações</p> <p>Cutâneas e/ou mucosas</p> <p>Com crescimento ósseo e/ou tecidos moles</p> <p>Com anomalias SNC e/ou oculares</p> <p>De Malformação Capilar-Malformação arteriovenosa</p> <p>Microcefalia malformação capilar</p> <p>Megalencefalia malformação capilar-polimicrogiria</p> <p>Telangiectasia</p> <p>Telangectasia Hemorrágica Hereditária</p> <p>Ouros</p> <p>Cutis marmorata telangiectásicas congénita</p> <p>Nevos simples/ placa de salmão/ “angel kiss”, “stork bite”</p> <p>Outros</p>
<p>Malformações linfáticas</p> <p>Comum</p> <p>Macroquística</p> <p>Microquística</p> <p>Mista</p> <p>Anomalia linfática generalizada</p> <p>Malformação linfática na doença de Gorham-Stout</p> <p>Malformação linfática tipo canal</p> <p>Linfedema Primário</p> <p>Outros</p>
<p>Malformações venosas</p> <p>MV comum</p> <p>MV mucocutânea familiar</p> <p>MV Síndrome Blue Rubber Bleb Nevus</p> <p>Malformação Glomovenosa</p> <p>Malformação cavernosa cerebral</p> <p>Outros</p>
<p>Malformação arteriovenosa</p> <p>Esporádica</p> <p>Na Telangiectasia Hemorrágica Hereditária</p> <p>Na MC-MAV</p> <p>Outros</p>
<p>Fístula arteriovenosa (congénita)</p> <p>Esporádica</p> <p>Na Telangiectasia Hemorrágica Hereditária</p> <p>Na MC-MAV</p> <p>Outros</p>

Tabela 2 – malformações vasculares simples

As malformações combinadas associam 2 ou mais tipos de vasos na mesma lesão. As várias combinações estão descritas na Tabela 3. As malformações de vasos major são anomalias de vasos de grande calibre e que podem ter anomalia de origem, número, tamanho, diâmetro ou valvular. Por fim, as malformações associadas a outras anomalias que são apresentadas na tabela 4. ^[5]

MC+MV	Malformação capilar-venosa
MC + ML	Malformação capilar-linfática
MC + MAV	Malformação capilar-arteriovenosa
ML + MV	Malformação linfático-venosa
MC + ML + MV	Malformação capilar-linfático-venosa
MC + ML + MAV	Malformação capilar-linfo-arteriovenosa
MC + MV + MAV	Malformação capilar-veno-arteriovenosa
MC + ML + MV + MAV	Malformação capilar-linfo-veno-arteriovenosa

Tabela 3 – Malformações vasculares combinadas

S. Klippel-Trenaunay	MC + MV +/-ML + crescimento membros
S. Parkes Weber	MC + FAV + crescimento membros
S. Servelle-Martorell	MV membros + crescimento ósseo
S. Sturge-Weber	MC facial + leptomeníngea + anomalias oculares +/- crescimento ósseo e/ou tecidos moles
MC membro + hipertrofia do membro não progressiva congénita	
S. Maffucci	MV +/- hemangioma spindle-cell + encondroma
Macrocefalia – MC	
Microcefalia – MC	
S. CLOVES	ML + MV + MC +/- MAV + crescimento lipomatoso
S. proteus	MC, MV e /ou ML + crescimento somático assimétrico
S. Bannayan-Riley-Ruvalcaba	MAV + MV + Macrocefalia + crescimento lipomatoso

Tabela 4 - Malformações vasculares associadas a outras anomalias

A utilização do termo angioma deve ser evitado porque gera diagnósticos errados, bem como o termo hemangioma, que ainda nos dias de hoje é utilizado erroneamente, tendo sido incorretamente aplicado em 71,3% das publicações. ^[1]

Para este artigo, apenas abordarei os tumores vasculares benignos e as malformações vasculares simples.

2. Tumores vasculares benignos

A. Epidemiologia

O hemangioma é o tumor vascular mais frequente na infância. A verdadeira incidência não é conhecida ao certo, este desconhecimento deve-se ao facto de não ter existido durante um longo

período de tempo, uma definição clara de hemangioma. Estima-se que a incidência aponte para um valor situado nos 4-5%, no entanto, são necessários estudos para determinar a sua verdadeira incidência. [6]

Quanto à distribuição racial, este tumor é mais frequente nos caucasianos. A incidência parece ser 3,6 vezes superior nesta raça. [7] Apenas 1,4% dos Afro-americanos e 0,8% dos asiáticos apresentam hemangiomas. [8]

Quanto a diferenças de gênero, os hemangiomas são mais frequentes no sexo feminino, atingindo um ratio feminino: masculino de 2,4:1. [9]

A grande maioria dos hemangiomas são esporádicos, no entanto, em um terço dos casos existe um familiar em primeiro grau com uma anomalia vascular e destes, 12% apresentam o diagnóstico de hemangioma. [9]

Uma maior incidência de hemangiomas encontra-se associada aos seguintes fatores: prematuridade, baixo peso ao nascer, filhos de múltiparas, anomalias da placenta (exemplo, placenta prévia), idade materna avançada e hipertensão materna. [9-11] A amniocentese e a biópsia de vilosidades coriônicas não se associam a maior incidência de hemangioma. A FIV e outras técnicas de reprodução medicamente assistida parecem associar-se a um aumento da incidência. [11-13]

O baixo peso ao nascer (inferior a 2 500 g) parece ser o melhor fator preditor de HI (Hemangioma Infantil), apresentando um incremento na incidência de 40% por cada menos 500 g de peso. [14,15]

Parece não existir maior incidência naqueles que durante gestação estiveram sob ação de fármacos ou drogas ilícitas. [9] No entanto, num estudo caso-controlo a medicação periconcepcional foi considerada um fator de risco importante, nomeadamente, a utilização de produtos medicinais de ervanárias, os antifúngicos e os AINE's. [16]

A grande maioria dos hemangiomas são focais (66,8%), seguidos dos indeterminados (16,5%) e dos segmentares (13,1%). [9] Os focais são maioritariamente na face. [10] Os segmentares estão associados a onze vezes mais complicações e necessitam oito vezes mais de intervenção terapêutica quando comparados com os focais. [9]

Os hemangiomas múltiplos são mais frequentes nos recém-nascidos pré-termo, enquanto que, nos localizados, segmentares ou indeterminados apresentam uma incidência semelhante nos RN pré-termo e de termo. [17]

B. Patogénese

Os hemangiomas são tumores de comportamento benigno que resultam da proliferação focal e anómala de células endoteliais. Este tumor vascular apresenta uma história natural única e programada caracterizada por uma fase proliferativa inicial, seguida de uma fase involutiva gradual. ^[18]

A fisiopatologia do hemangioma ainda não é bem conhecida, existindo várias hipóteses (ou linhas de evidência) explicativas.

1. Teoria placentar

As células endoteliais que proliferam no hemangioma têm, de acordo com esta teoria, origem no tecido placentário materno, como se correspondessem a “metástases” benignas. Estas células correspondem a precursores vasculares – angioblastos – que após se destacarem da placenta irão proliferar em determinadas localizações. Para que os hemangiomas se desenvolvam é necessário que o seu microambiente seja constituído fatores de crescimento e citocinas. ^[19–21] A hipóxia parece ter importância para o recrutamento e proliferação destas células endoteliais daí que haja uma maior prevalência de hemangiomas em locais “end vascular, vascular dead end”. ^[19,22]

A favor desta teoria temos argumentos epidemiológicos, genéticos e celulares.

Do ponto de vista epidemiológico, os hemangiomas são mais frequentes em situações em que haja disrupção placentar, nomeadamente: placentação anómala (ex.; placenta prévia), pré-eclâmpsia materna e biópsia das vilosidades coriônicas. ^[21]

Quanto aos aspetos moleculares existem um conjunto de marcadores que são expressos nas células do hemangioma que são também expressos nas células da placenta, mas que não são expressas noutras anomalias vasculares ou em células vasculares normais. Entre estes marcadores encontram-se GLUT-1, atualmente é o principal marcador dos hemangiomas, e ainda, merosina, laminina, antígeno Lewis Y, FcγRII, IDO e IGF-2. ^[19,21,23]

As células da placenta são muito parecidas, do ponto de vista genético, com as células dos hemangiomas. ^[24]

A inexistência de microquimerismo materno-fetal não permite excluir esta teoria, visto que, o tecido placentário é predominantemente fetal. ^[19,25]

2. Teoria da hipóxia tecidual

A diminuição da tensão de O₂ tecidual vai induzir a angiogénese e a vasculogénese. A formação de um vaso *de novo* designa-se por vasculogénese e o crescimento de vasos a partir de vasos preformados corresponde à angiogénese.

As células vão sensibilizar a hipóxia e geram uma resposta através da modificação da expressão génica. O objetivo é aumentar a resistência à hipóxia e também, como já falado anteriormente, formar novos vasos.

A resposta celular à hipóxia é mediada por um fator de transcrição HIF- α . Tem um papel regulatório da diferenciação das células da linhagem mielóide, dos genes envolvidos na angiogénese, na eritropoiese e na inflamação e ainda controla a sobrevivência celular. ^[19] O HIF- α estimula a transcrição de BNIP3, CA-IX, GLUT-1, pAKT, pS6 e VEGF. ^[26]

A via mTOR, na qual o complexo mTORC1 tem um papel-chave sobre a regulação do metabolismo celular por fatores de crescimento e de hipóxia, quando desregulada condiciona um crescimento desorganizado. ^[19]

Esta teoria é apoiada por alterações morfológicas, como é o caso da presença de uma zona pálida – mácula anémica – que existe previamente ao desenvolvimento do hemangioma, o que parece sugerir a interrupção da circulação sanguínea. Constitui assim um estímulo para que células normais, mutadas ou embolizadas de origem placentar se edifiquem e proliferem nesta região. ^[19]

3. Aumento da atividade angiogénica e vasculogénica

Nos hemangiomas infantis em proliferação, existem células mesenquimatosas (CD133+) que se diferenciam em células endoteliais, pericitos e adipócitos. ^[27] Por este motivo apresentam (in vitro) a capacidade de originar novos vasos. Estas células vão diferenciar-se em células endoteliais pela hipóxia local. Posteriormente as mesmas células podem diferenciar-se em pericitos via Jagged1. ^[19]

As células endoteliais progenitoras sofrem uma mutação que leva a proliferação e formação de hemangioma. A mutação vai afetar o crescimento e proliferação por maior expressão TIE2 e maior resposta a angiopoetina1. Estas apresentam mais resposta a VEGF tendo 2 a 3 vezes mais capacidade proliferativa. ^[19,28,29]

Nenhuma das teorias prevalece sobre as outras e podem mesmo coexistir sem se anularem umas às outras, ainda assim, embora a forte investigação sobre a origem do hemangioma ainda não se conhece de forma clara a sua fisiopatologia.

Crescimento e desenvolvimento dos hemangiomas

Os hemangiomas apresentam duas fases distintas do ponto de vista celular e molecular: fase proliferativa e fase involutiva.

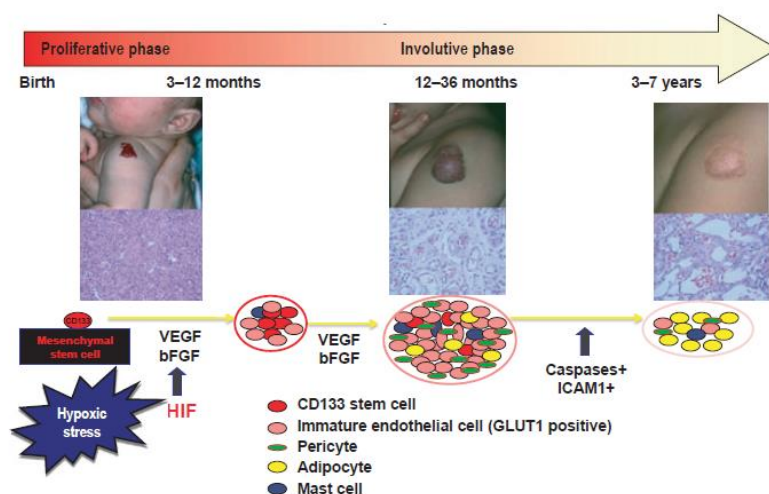


Figura 1 – Estádios de evolução do hemangioma infantil ^[41]

Na fase proliferativa, as células endoteliais proliferam. As células endoteliais surgem a partir de progenitora estaminal porque se verifica clonalidade e por apresentarem características como: imaturidade, indiferenciada e a morfologia mesenquimatosa. ^[18,30]

As células endoteliais precursoras são CD133+ e CD33+, verifica-se a expressão de ambos os marcadores nos hemangiomas e uma perda da expressão do marcador CD133+ com a involução. O marcador CD133+ encontra-se expresso nas células endoteliais estaminais. ^[18,31]

As células endoteliais progenitoras têm uma resposta anômala ao inibidor da angiogénese – a endostatina – na presença de VEGF verificando-se uma maior migração. ^[18,32]

Durante a fase proliferativa existe uma perturbação do equilíbrio entre os fatores angiogénicos e antiangiogénicos. Com um aumento do VEGF-A que justifica uso de glucocorticoides nos angiomas visto que diminui a expressão deste. ^[33] Também as mutações nas vias reguladoras, nomeadamente VEGFR, leva a uma expansão clonal das células endoteliais. ^[18]

Nas células de hemangioma existe uma expressão constitutiva de VEGFR-2 por menor atividade de vias que envolvem β -1 integrina, TEM8, VEGFR2 e NFAT. Esta situação condiciona proliferação endotelial e migração celular. ^[18,28]

Menos importante, mas também presente na fase proliferativa temos a via mTOR em resultado da transdução de sinal VEGFR2. ^[18] A importância do bloqueio farmacológico mTOR traduz-se numa menor renovação do hemangioma, perda do potencial de diferenciação e inibição vasculogénica. ^[34]

Os recetores β -adrenérgicos ativam a via de sinalização ERK/MAPK que por sua vez leva a proliferação celular, por expressão de VEGF e MMP-9, envolvida na vasculogénese. [18,35]

A partir de uma certa altura, ocorre involução do hemangioma que é caracterizado por um downregulation dos genes antiapoptóticos. [29]

A involução passiva caracteriza-se pela capacidade de sobrevivência inerente a propriedades da célula endotelial, bem como a permanência do microambiente por um período determinado. O IGF-2 parece ser o fator perdido nesta fase que durante esta fase providencia a proliferação e crescimento. [29]

A involução ativa caracteriza-se por uma ativação do sistema imune e relaciona-se de forma estreita com a apoptose destas células endoteliais.

A presença de muitas células CD8+ citotóxicas que são capazes de induzir a apoptose pode justificar a involução, embora não existam em maior concentração nesta fase. [21] Adicionalmente é necessária uma diminuição da atividade da IDO para que as células T possam degradar o triptofano essencial à sua atividade e assim possam induzir a apoptose. [29,36]

Por fim, os mastócitos interferem na involução, visto que, atuam de forma direta e indireta na angiogénese. [29,37]

As células mesenquimatosas têm um papel fundamental nesta etapa, podem diferenciar-se em adipócitos, fazendo destas células importantes elementos da regressão lesional. Assim os hemangiomas têm a peculiaridade de regredirem que se caracteriza pela perda de vasos e substituição por tecido fibroadiposo. [18]

C. Apresentação clínica

Os hemangiomas podem ser classificados quanto à profundidade em superficiais, profundos e mistos. Os superficiais envolvem apenas a epiderme e são planos, moles e de coloração vermelho brilhante. Os profundos envolvem o tecido subcutâneo e a derme profunda, poupando a epiderme adjacente, e apresentam um aspeto mais variável mas são tipicamente nodulares e azulados, de consistência firme. Os hemangiomas mistos (também designados por compostos) encontram-se na epiderme e tecido celular subcutâneo apresentam características de ambos. [10,21,38] A fase proliferativa é mais prolongada nos hemangiomas profundos. [39]

Podem ser classificados quanto à distribuição em focais, segmentares, indeterminados e multifocais. ^[10] Os hemangiomas focais correspondem aos tumores que se desenvolvem a partir de um único ponto.

No que diz respeito à localização 60% encontra-se na cabeça e pescoço, 25% no tronco e 15% nos genitais e extremidades. ^[38,40]

Na face a sua distribuição não acompanha a distribuição de raízes nervosas nem das linhas de Blashko. ^[10,21,39] No entanto, a distribuição dos hemangiomas faciais focais não é aleatória. As formas focais localizam-se mais frequentemente nas proeminências ósseas, com 60% dos hemangiomas a ocupar a região facial central. ^[41]

Quando envolvem múltiplas subunidades cervico-faciais embrionárias sem bordos definidos são designados por hemangiomas segmentares. Estes têm origem na neuroectoderme, possuem padrão geográfico e são de grande dimensão. Podem ter aparência reticular e telangiectásica. ^[21]

Os hemangiomas segmentares têm habitualmente um componente profundo que envolve os planos profundos da face e, por vezes, a glândula parótida. O padrão “beard” está associado a hemangiomas subglóticos concomitantes em 63% dos afetados. ^[21] Este tipo de distribuição deve-nos alertar para a síndrome PHACES. Tal como os hemangiomas profundos, estes apresentam também uma fase proliferativa mais prolongada. ^[39]

Quando não se conseguem encaixar nos focais ou segmentares designam-se por hemangiomas indeterminados. Se forem identificadas mais de dez lesões cutâneas estamos na presença de um hemangioma múltiplo, sendo que quando estão em número superior a cinco existe uma grande probabilidade de também estarem presentes hemangiomas viscerais do fígado ou trato gastrointestinal. ^[21,40]

As localizações que merecem especial interesse, pelo acrescido número de complicações, são o pavilhão auricular, região perioral, a órbita e a via aérea. No caso dos hemangiomas auriculares estes pode condicionar hipertrofia e destruição cartilágnea com consequente maior propensão para infeções, que em último caso poderá condicionar perda auditiva secundária. ^[15]

Os tumores junto boca podem comprometer a alimentação, bem como em casos extemos deformar a mandíbula e compromete a implantação de dentes. Esta localização implica sempre a exclusão de tumores da faringe e da via aérea. ^[15]

A maioria das lesões são únicas, mas até 20% podem ter lesões múltiplas. ^[8,21,38,40]

São bastante heterogéneos mas apresentam um comportamento biológico característico e único composto por três estádios: proliferação rápida, quiescência e involução.

As lesões são habitualmente detetadas por volta das duas semanas de vida, embora em um terço dos casos máculas eritematosas com halo pálido ou placas telangiectásicas possam estar presentes no nascimento. [38]

O primeiro estágio inicia-se nas primeiras semanas de vida e prolonga-se pelos seguintes 9 a 12 meses, sendo que se se tratarem de hemangiomas profundos esta fase pode prolongar-se até aos dois anos de idade. [21,38] À medida que crescem adquirem uma tonalidade mais vermelha e mostram-se mais brilhantes. A lesão duplica de tamanho nos dois primeiros meses e no final dos primeiros 5 a 9 meses, atinge 80% do tamanho final. [39,42]

A intervenção precoce incide nesta etapa dada o rápido crescimento. Associado a este crescimento rápido surgem as complicações como a necrose e principalmente a ulceração dos hemangiomas e tecidos adjacentes. As lesões das orelhas e lábios estão mais associadas a ulceração. [21,43]

A fase quiescente caracteriza-se pela estabilização do tamanho da lesão e início da involução. Este início involutivo é marcado por escurecimento central da lesão que é habitualmente muito subtil. [43,44]

A fase involutiva pode demorar cerca de 1 a 7 anos, mas assim que é acionada o hemangioma não volta a crescer ao contrário do que acontece com as malformações vasculares. [43] As lesões desaparecem de forma consistente e completa em mais de 70% dos casos aos 7 anos. No entanto, em 20-40% dos casos permanecem lesões residuais caracterizadas por laxidão tecidual, descoloração, telangiectasias e mais frequentemente massas fibroadiposas. [21,38]

Existem algumas variantes deste padrão biológico de evolução. Por exemplo, os tumores profundos ou mistos com distribuição segmentar aparecem mais tarde e demoraram mais tempo a involuir. A localização facial e parotídea é frequente nos hemangiomas com fase crescimento prolongada. [21,42,45]

D. Complicações

As complicações afectam uma percentagem minoritária. Entre as complicações mais frequentes distinguem-se a ulceração, a hemorragia, o compromisso funcional e a desfiguração.

Algumas localizações anatómicas estão associados a um incremento de risco de complicações, por isso, a intervenção precoce tem um papel fundamental nas situações que possam condicionar maior risco. [40,43]

A ulceração associa-se a 15% dos hemangiomas, sendo os lábios e a região perioral duas localizações frequentes. Afeta sobretudo os hemangiomas mistos ou segmentares grandes. A infeção e hemorragia associam-se à ulceração. [21,46]

Os hemangiomas peri-orbitários podem comprometer a função do aparelho visual. Quanto à sua localização são frequentes na pálpebra superior, podendo também localizar-se na pálpebra inferior e podem ainda ser retrobulbares. As lesões podem alterar a curvatura ocular e assim causar anisometria (astigmatismo); comprometer o movimento dos músculos extraoculares e daí decorrer o desenvolvimento de estrabismo e podem ocluir parcial ou totalmente o olho levando a um compromisso visual significativo. A ambliopia está presente em 40-60% das lesões periorbitais por comprometimento do eixo ocular. Se o hemangioma estiver disposto retrobulbarmente pode ocorrer proptose. O compromisso visual durante o primeiro ano de vida é muito grave pelo que o tratamento dessas lesões deve ser atempado e precoce. [38,47]

Os hemangiomas nas vias aéreas também se associam a compromisso funcional. Como abordado previamente, os hemangiomas cutâneos com distribuição “beard” estão fortemente associados à presença concomitante de hemangiomas das vias aéreas. Embora o envolvimento da via aérea possa ser independente do envolvimento cutâneo. O envolvimento da via aérea, nomeadamente, subglótico pode apresentar distribuição segmentar ou difusa. [21,38,43]

Os hemangiomas com distribuição “beard” apresentam a distribuição de V3 e também é frequente a associação com hemangiomas da parótida. Os hemangiomas são assintomáticos até à 4ª a 6ª semana de vida, altura em que se pode verificar o aparecimento de rouquidão, dispneia e dificuldade alimentar. Estes sintomas são compatíveis com obstrução da via aérea. O estridor é sintoma grave que implica uma abordagem imediata. [21,43]

Os hemangiomas da face podem associar-se a anomalias estruturais, sendo importante excluir a presença de PHACES (malformações cerebrais da fossa Posterior; Hemangiomas da face; Anomalias cerebrovasculares arteriais; anomalias Cardíacas; anomalias do olho e defeitos esternais ou Supraumbilicais). O risco é maior se os hemangiomas foram segmentares. Associam-se mais frequentemente a distribuição de V1 e menos a V2 ou V3. A morbilidade desta síndrome relaciona-se sobretudo com comprometimento neurológico e cognitivo. [48]

Os hemangiomas congénitos são uma variante rara dos HI que se encontram desenvolvidos completamente na altura do nascimento e que apresentam ausência de crescimento pós-natal. Distinguem-se dois subtipos: RICH (Rapid Involuting Congenital Hemangioma) e NICH (Non-Involuting Congenital Hemangioma). O RICH apresenta uma involução muito rápida que está completa no primeiro ano de vida. O NICH não involui por completo e é mais frequente no sexo masculino, necessita frequentemente de excisão. São lesões violáceas únicas rodeadas por veias ou telangiectasias. Apresentam habitualmente alto fluxo e são Glut-1 negativas. [15,38,39]

E. Diagnóstico

Os hemangiomas infantis são diagnosticados por dois dados chave na história clínica: a ausência de lesão ao nascimento e o crescimento nos primeiros 6 a 9 meses seguido de involução. [49]

Quando a diferenciação diagnóstica não é possível com recurso à história clínica e exame objetivo, o Eco Doppler e a RMN podem auxiliar.

O padrão do hemangioma no Eco Doppler é um padrão com diminuição da resistência arterial e aumento da velocidade venosa, sem shunt arteriovenoso. Permite distinguir HI de malformações linfáticas. [15,39,49]

A RMN permite avaliar a extensão dos hemangiomas profundos apresentando-se isointenso em T1-weighted. Na fase proliferativa são ligeiramente hipointensos em T2-weighted e na fase involutiva muito hipointensos devido ao baixo fluxo. [39]

A angiografia é reservada para os casos em que se opta por embolização em caso de hemorragia, por exemplo. [49]

Os hemangiomas têm um marcador de superfície específico, o GLUT-1.

F. Abordagem terapêutica

No tratamento do hemangioma infantil é preciso ter em conta vários fatores: tamanho e localização da lesão; idade; presença de complicações na altura do diagnóstico; estágio biológico. [21,38]

Os hemangiomas infantis estão associados a regressão espontânea com uma resolução completa superior a 70% aos 7 anos. Este facto sustenta o “wait and see” como um princípio terapêutico válido. Contudo, a existência de complicações em 24-38% dos indivíduos com hemangiomas, pode tornar esta estratégia perigosa se não houver uma monitorização e reavaliação periódica. No entanto, considera-se uma atitude aceitável nos hemangiomas que se encontrem na fase quiescente ou involutiva. [21,38] Contra a abordagem conservadora está o facto de a regressão completa não ser frequente, restando cicatrizes e resíduos fibroadiposos.

Os hemangiomas em que o tratamento ativo deve ser o mais precoce (durante o estágio proliferativo) e com o intuito de prevenir complicações são: hemangiomas da face (peri orbitários, periorais, envolvimento, do pavilhão auricular, boca e nariz); hemangiomas na região anogenital; crescimento muito rápido ou hemangiomas difusos e infiltrativos; bem como hemangiomatose. Um

raciocínio idêntico deve ser aplicado para aqueles hemangiomas que já apresentam complicações como ulceração, impacto na funcionalidade e obstrução da via aérea. [50]

O principal objetivo do tratamento é induzir a regressão do HI. Quando as lesões são focais um tratamento local pode ser suficiente. Quando estamos na presença de HI com crescimento agressivo, estão envolvidas regiões delicadas, apresentam-se infiltrativos e difusos ou disseminados o tratamento deve ser sistêmico.

Propanolol

A regressão no hemangioma infantil observada com o Propanolol foi descoberta de forma fortuita. Embora seja utilizado como primeira linha no tratamento de hemangiomas infantis proliferativos e complicados, a sua administração continua a ser off-label. [39] O seu mecanismo de ação ainda não está bem esclarecido, mas parece que promove a apoptose das células endoteliais [51] e que o bloqueio dos recetores acoplados à proteína G impedem a transdução de vias de sinalização intracelular nas quais: VEGF, bFGF, MMP2 e MMP9 estão envolvidos. [35,52]

Este beta-bloqueante não-seletivo é utilizado no tratamento precoce dos hemangiomas que causem complicações life-threatening, deformidades significativas e compromisso funcional, como os peri orbitários, subglóticos e os da ponta do nariz. Se bem que, as lesões focais peri orbitárias e da ponta do nariz podem beneficiar de excisão cirúrgica. [39]

A vantagem em relação à prednisolona é a ausência de efeitos adversos, mantendo e até superando a sua eficácia. Este fármaco é mais eficaz na fase proliferativa e o tratamento segue a seguinte posologia 1-3 mg/kg/dia, três vezes por dia durante 6-12 meses. Habitualmente o tratamento dura 6 meses, mas 10-15% precisam de retratamento por mais 3-6 meses especialmente os hemangiomas segmentares ou profundos. Os hemangiomas ulcerados também apresentam uma boa resposta. [21,51,53-55]

Nas primeiras 24 horas de tratamento, em mais de 90% dos HI a coloração da lesão passa de vermelho para roxo e há um amolecimento da lesão. A abertura espontânea do olho ocorre ao fim uma semana de tratamento e os sintomas respiratórios do HI das vias aéreas resolvem-se em 48 horas. [56,57]

O Propanolol é mais eficaz do que corticoides, a vincristina e o laser no tratamento de HI peri orbitários, das vias aéreas e hepáticos. [58]

Os indivíduos com lesões sem compromisso funcional e estético significativo não precisam de ser tratados com beta-bloqueantes. Também os indivíduos com lesões residuais e os não

respondedores, não beneficiam desta terapêutica. Os principais efeitos adversos são a hipoglicemia, a bradicardia, a hipotensão e a hipercaliemia decorrente da lise tumoral. Também os que apresentam contraindicações como a bradicardia sinusal, bloqueio auriculoventricular e asma não devem receber terapêutica com Propanolol. [54,55,59,60]

O timolol tópico é seguro e eficaz para hemangiomas de pequena dimensão e superficiais, que não se encontrem ulcerados ou que não afetem a mucosa. [39,61]

Corticosteróides

O mecanismo pelo qual os corticosteróides exercem a sua ação nos HI ainda não é claro mas uma diminuição da transcrição de fatores antiangiogénicos, a indução de apoptose endotelial por upregulation da transcrição do gene do citocromo B mitocondrial e um maior número de mastócitos parecem contribuir para a regressão da lesão. [38]

Após o aparecimento do Propanolol as aplicações dos CEs (corticosteróides) são muito pontuais, estando reservados como abordagem inicial para os tumores vasculares congénitos que se confundem com HI. [62]

Os corticosteroides podem ser administrados de forma tópica, intralesional e sistémica. O esquema de dose inicial é 5 mg/kg/dia de PDN (prednisolona) oral por duas semanas, seguida de desmame por 6 a 8 semanas que mostrou bons resultados e menos efeitos adversos, mas esta terapêutica carece de estudos prospetivos que demonstrem doses, posologia e duração que mostrem eficácia e segurança. [21,38,62]

O principal problema desta terapêutica são os efeitos adversos como as alterações gastrointestinais, o ganho de peso, a HTA, a diabetes mellitus, a maior suscetibilidade para infeções, o compromisso do crescimento e o aspeto cushingóide. [21,38]

Vincristina

A vincristina inibe a mitose. A sua utilização está reservada aos tumores vasculares congénitos que apresentem compromisso funcional e/ou que ameacem a vida. De realçar a importância da sua combinação com corticosteróides no fenómeno de Kasabach-Merritt. Este fenómeno é observado nos tumores congénitos vasculares e caracteriza-se por trombocitopenia, hipofibrinogenemia e elevação de D-Dímeros, acompanhada ou não por anemia hemolítica. Este quadro pode levar a hemorragia fatal ou invasão de estruturas vitais pelo tumor, estando por isso associado a uma elevada mortalidade. O

tratamento passa por cuidados de suporte e para além da associação deste fármaco com corticosteróides.^[38,63]

A dose utilizada 1mg/m² com injeção semanal e depois descalamento da dose. Os principais efeitos adversos são: neuropatia sensitiva mista e neuropatia motora e raramente neuropatia autonómica.^[63]

Interferão

O interferão é um agente antiangiogénico porque faz o downregulation de bFGF que por sua vez leva a menor proliferação celular. Tem sido cada vez menos usado desde o aparecimento do Propanolol, mas na era pré-Propanolol estava reservado pra os HI resistentes a corticosteróides. Nestes, o IFN alfa-a e alfa-2b eram usados na seguintes posologia 1-3 MU/dia. A resposta era completa em 40-50% dos casos. Os principais efeitos adversos a curto termo são a febre, anemia e neutropenia e a longo termo a neurotoxicidade em 10-30% dos casos, com displegia espástica.^[38,63]

Imiquimod

O mecanismo de ação é o enhancement do sistema imune que se traduz num aumento da Il-12 que por sua vez impede o crescimento tumoral e que apresenta também um efeito anti-angiogénese.^[64] A sua eficácia na forma tópica (5%) foi observada nos hemangiomas de tamanho pequeno a moderado. Deve ser aplicado diariamente por 3 a 5 meses.^[65,66]

Terapia laser

A terapia laser atua na oxihemoglobina intravascular presente no hemangioma condicionando lesão vascular. As modalidades laser para o tratamento de hemangiomas infantis são o laser árgon, o laser pulsado e laser Nd:YAG. É útil no tratamento de hemangiomas superficiais ou então a porção superficial de um hemangioma composto porque apenas tem a capacidade de penetrar a pele em 5 mm de profundidade.^[64]

O árgon laser (comprimento de onda pequeno: 488-514 nm) condiciona a destruição térmica não seletiva de vasos, pelo que, este se encontra frequentemente associado a lesão do tecido adjacente normal com formação de cicatriz hipertrófica e alteração da pigmentação cutânea.^[64,67]

A utilização de *Flashlamp-Pumped Pulsed Dye Laser* (comprimento de onda de 585 ou 595 nm) permite destruição por fotocoagulação de forma seletiva. É utilizado para inibir a proliferação dos hemangiomas superficiais e também para acelerar a regressão dos tumores em involução.^[64,68] Nos hemangiomas focais ulcerados parece diminuir a dor e promover reepitelização, mas nas lesões

segmentares pode agravar ulceração. ^[38,43] Nas zonas mais sensíveis deve-se diminuir a energia utilizada. Podem ser necessárias várias sessões com intervalos de 4 semanas. ^[64,68] Os principais efeitos adversos imediatos são o eritema perilesional que geralmente se resolve 7-14 dias. As cicatrizes atróficas correspondem a menos de 1% das complicações. A ulceração, e a hiperpigmentação transitória podem ocorrer. ^[64,69]

O tratamento com laser Nd:YAG (Neodymium:yttrium aluminum garnet) utiliza emissão de onda com comprimento de 1064 nm (pode ser contínuo ou pulsado) e atinge maior profundidade que o anterior (até 20 mm). É mais útil para hemangiomas de maior dimensão e hemangiomas profundos até 2 cm. Os parâmetros devem ser adaptados à lesão, sendo que lesões mais espessas beneficiam de um tempo de exposição e energias maiores. Os principais efeitos adversos são a dor, o edema, a formação de crosta. ^[64,67]

Cirurgia

A utilização de Propanolol como primeira linha no tratamento dos HI restringiu a utilização de cirurgia. Esta intervenção está associada a complicações no intraoperatório (dificuldade no controlo de hemorragia) e no pós-operatório, como a cicatriz hipertrófica. A cirurgia como abordagem inicial correspondeu outrora a 50% dos casos quer como terapêutica única, quer como adjuvante. ^[21,38]

As indicações e o momento ideal para a realização da cirurgia são bastante controversas devendo pesar-se vários fatores tais como: as áreas anatómicas envolvidas, tipo e tamanho de HI, complicações prévias, a velocidade de involução, compromisso funcional e a resposta a outros tratamentos. ^[21,38]

A excisão cirúrgica precoce durante a fase proliferativa é controversa. As seguintes situações parecem beneficiar de excisão precoce são: hemangiomas palpebrais que comprometam a abertura ocular, HI ulcerados e sangrantes e ainda os hemangiomas do nariz que causem deformação cartilágnea, sendo que é necessário que nenhum deles apresentem resposta consistente à terapêutica médica e/ou laser, bem como os HI grandes do lábio que causem desfiguração facial, comprometimento do discurso e dificuldade na alimentação. Está ainda indicado para os hemangiomas que tenham mais probabilidade de vir a originar resíduos fibroadiposos, na correção de lesões residuais decorrentes de involução, HI tuberosos volumosos que afetem locais em a cicatriz seja fácil de esconder, HI tuberosos pediculados e NICH. ^[21,38,70–72]

A excisão precoce é igualmente importante do ponto de vista emocional e a intervenção precoce pode minimizar a estigmatização. A remoção de hemangiomas da ponta do nariz deve ser feita pré-escolarmente. [21,38]

Indiscutível é a utilização da cirurgia na remoção das deformações residuais, tecidos hipertróficos, hiperpigmentação ou tecido fibroadiposo por excisão ou re-contour. Esta cirurgia é feita por volta dos 3,5 anos, cerca de 6 meses após tratamento com Propanolol. [73,74]

As duas principais técnicas cirúrgicas aplicadas para a remoção parcial ou total de um hemangioma são: incisão *lenticular-shaped* com encerramento linear e a incisão circular com encerramento em *purse-string* (outrora designada por *round-block*).

A primeira técnica é indicada hemangiomas com diâmetro superior a 3.0 cm. A incisão deve seguir o eixo das linhas de tensão da pele. Para diminuir as perdas hemáticas, utiliza-se uma técnica em que coloca uma “braçadeira” na base do hemangioma comprimindo o seu fornecimento de sangue. É feita administração de epinefrina subcutânea concomitante. O tumor é descolado dos planos profundos e tecidos à volta com diatermia monopolar. Por fim, remove-se o “clamp” e a hemorragia remanescente é controlada por diatermia bipolar. O encerramento linear é feito com sutura intradérmica, pode ser necessário alongar a incisão da pele em cada fim para evitar “orelhas de cão”. [73,74]

A técnica *round-block* está indicada para hemangiomas com menos de 3.0 cm. O encerramento em *purse-string* minimiza a cicatriz comparativamente com o encerramento linear. Ainda permite minimizar a distorção tecidual circundante. Nesta técnica é injetada solução salina para facilitar o descolamento do tumor. É colocada temporariamente uma sutura na base da lesão (polipropileno ou nylon 2/0) e fixado com torniquete de sílica (Vessel, laço). Após a remoção é feita a hemóstase com diatermia bipolar e procede-se ao encerramento com dupla sutura em bolsa com uma sutura circular no tecido subcutâneo (vicryl 3/0) e intradérmica (3/0 de monofilamento absorvível) na epiderme. [73,75,76]

Resumindo, o Propanolol é utilizado como primeira linha no tratamento do HI da cabeça e pescoço. A intervenção deve ser o mais precoce possível para que a eliminação do HI seja possível, ou então para o seu crescimento seja parado. Não é conhecida a percentagem de pacientes tratados com Propanolol que necessitam de complementação por outra modalidade terapêutica como a cirurgia e/ou laser. A figura 2 representa um algoritmo de abordagem do hemangioma infantil. [64]

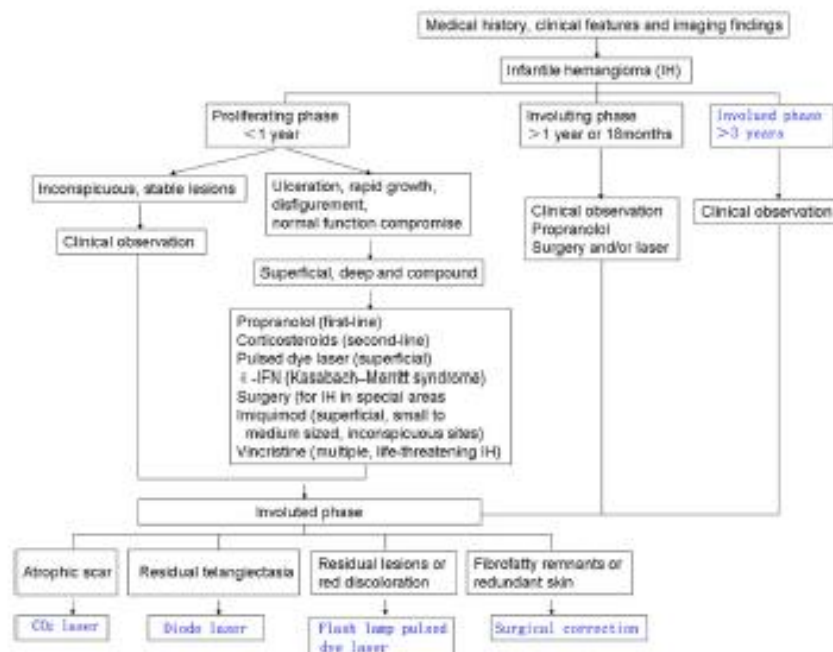


Figura 2 – Algoritmo tratamento do hemangioma infantil da cabeça e pescoço [64]

Exemplos clínicos

Com o objetivo de ilustrar de uma forma prática os conhecimentos teóricos previamente expostos foram-me cedidas algumas imagens e informação clínica de alguns casos reais.



Figura 3 - Lactente de 3 meses, sexo feminino apresenta um hemangioma da pálpebra inferior esquerda. Neste caso se a lesão crescer rapidamente pode comprometer o eixo visual, que pode levar a cegueira por ausência de *input* sensorial. A intervenção deve ser atempada. Se se optasse por ressecção cirúrgica deve ter-se em conta a existência de tecido cutâneo suficiente, para que, após a excisão a oclusão do olho ocorra sem ectrópio. (imagem

cedida por Prof. Dr. Carlos Zagalo e Prof. Dr. José Rosa)

Figura 4 - lactente com 6 meses, sexo masculino com hemangioma ulcerado na região geniana esquerda. A ulceração associa-se surge a dor, a hemorragia e infeção. A cirurgia e propanolol são opções terapêuticas válidas para este caso. (imagem cedida por Prof. Dr. Carlos Zagalo e Prof. Dr. José Rosa)



Figura 5 - criança com 9 anos, do sexo feminino que apresenta um hemangioma focal com localização no lábio inferior. Embora esta lesão não condicionasse disfunção, visto que a doente era capaz de comer e reter a saliva. Optou-se por cirurgia de forma a redimensionar, corrigir a eversão e tornar o lábio mais simétrico. A lesão foi alvo de uma ressecção em cunha. O principal desafio nesta localização é a extensão da ressecção devendo ter-se o cuidado de evitar microstomia, que não se verificou nesta doente. (imagem cedida por Prof. Dr. Carlos Zagalo e Prof. Dr. José Rosa)



Figura 6 - Doente do sexo feminino, 23 anos que com hemangioma que envolvia de 4 subunidades distintas que contemplam a porção direita da região alar, paranasal, dorso nasal e raiz nasal bem como a região interciliar. Estas lesões são habitualmente



difíceis de remover na totalidade, optando-se habitualmente por uma ressecção parcial de forma a evitar perda de maleabilidade do tecido. Esta intervenção deve ser feita mais precocemente possível. Nas imagens inferiores temos a doente com 1 mês e meio pós-operatório, verifica-se uma redução do hemangioma inicial, nomeadamente na região para nasal e interciliar, existindo um hemangioma residual sobretudo na asa do nariz direita. A doente ficou satisfeita com o resultado global. *(imagem cedida por Prof. Dr. Carlos Zagalo e Prof. Dr. José Rosa)*



Figura 7 - (a) criança com 10 anos, sexo feminino com diagnóstico de hemangioma da pálpebra superior direita. A doente não foi submetida na infância a qualquer intervenção terapêutica. (b) mesma doente com 60 anos de idade e a lesão na pálpebra superior cresceu. O crescimento da lesão não favorece o diagnóstico inicial, pelo que mais provavelmente se trata de uma malformação vascular. Visto que a lesão era procidente cobria o eixo visual condicionando cegueira optou-se pela ressecção cirúrgica da lesão. (c) pós-operatório aos 2 meses. *(imagem cedida por Prof. Dr. Carlos Zagalo e Prof. Dr. José Rosa)*

3. Malformações vasculares simples

As malformações vasculares, ao contrário dos hemangiomas, não regredem espontaneamente. As malformações são remanescentes de tecido embrionário que apresentam progressão lenta ao longo da vida. Para um diagnóstico adequado de malformação é fundamental a distinção de HI. [77]

Epidemiologia

A verdadeira incidência e prevalência das malformações vasculares não é bem conhecida. Mais de 90% das malformações vasculares estão presentes no nascimento e o ratio masculino: feminino é de 1:1. [78,79]

As malformações vasculares são bastante distintas do ponto de vista clínico, morfológico, fisiopatológico e hemodinâmico porque depende do sistema vascular afetado e do estágio embriológico em que ocorreu a paragem do desenvolvimento vascular. [80,81]

As malformações vasculares, venosas e linfáticas, têm uma predileção pelos membros inferiores, seguido da cabeça e pescoço. As malformações arteriovenosas são mais prevalentes como fazendo parte de múltiplo envolvimento, seguido de envolvimento da cabeça e pescoço e do membro inferior. [82]

Entre as mais comuns encontram-se as malformações venosas que ocorre 1 em cada 5000-10000 nados-vivos e as malformações capilares que se manifestam como mancha vinho do porto ocorre em 0,3% dos nados-vivos. As malformações arteriovenosas e linfáticas são raras. [82]

A. Malformações venosas

1. Epidemiologia

A incidência das malformações venosas extratrucoulares é de 0,8-1% e são consideradas as mais frequentes na população em geral. [83,84] Estas malformações são as malformações de baixo fluxo mais frequentes.

A maioria são esporádicas e unifocais (93%) e as multifocais correspondem a 1%. [85] Nas malformações hereditárias, as malformações venosas cutaneomucosas correspondem a 1% e as malformações glomovenosas a 5%. [86] Apresentam igual distribuição de género. [85]

2. Patogénese

Os erros do desenvolvimento do sistema venoso estão na base destas malformações. Do ponto de vista etiológico a maior parte são esporádicas. [21] Embora seja raro, estas anomalias podem estar presentes em síndromes hereditárias. A mutação do recetor TIE2 localizado no 9p21-22 foi encontrada em malformações venosas hereditárias. [87,88]

A via de sinalização TIE está envolvida na angiogénese e na maturação vascular. A mutação desta via condiciona a autofosforilação do recetor tirosina cinase que aumenta a sinalização celular condicionando a migração endotelial, ramificação, o brotamento, a maturação e estabilidade vascular. [88–90] A proteína tirosina fosfatase endotelial encontra-se expressa em maior quantidade nos vasos que apresentam maior quantidade de tecido muscular liso, como nas artérias e veias de grande calibre e é por isso, que não são afetados por malformações. [91]

Numa percentagem significativa das malformações venosas esporádicas, únicas ou múltiplas, foram detetadas mutações nos recetores de angiopoetina (TEK). Mutações deste recetor levam à perda de função do recetor TIE. [90]

O TGF-beta e beta-FGF estão sobreexpressos nas anomalias venosas o que suporta a existência de proliferação vascular, contudo, os dados disponíveis ainda são insuficientes. [21]

Quanto ao crescimento das malformações, a presença de recetores de progesterona justifica o crescimento das lesões dependente de alterações hormonais, como as que decorrem na puberdade e na gravidez. [21]

3. Apresentação clínica

As malformações venosas da cabeça e pescoço podem ser anomalias venosas circunscritas conectadas circulação por capilares, anomalias venosas localizadas ligadas à circulação venosa por veias ou ectasias venosas difusas.

Podem ser superficiais: intradérmicas ou subcutâneas ou profundas: intramusculares ou intraósseas. [92]

A principal característica destas estruturas compressíveis é sua a expansão com circunstâncias em que se verifique um aumento da pressão venosa: a suspensão, exercício, manobra de Valsalva e manobra de Trendleburg. [8,51] Quando afetam a mucosa correspondem a bolhas (blebs) roxas que podem estar associadas a uma síndrome mucocutânea familiar – blue rubber bleb nevus syndrome – associada a malformações também no trato gastrointestinal. [51]

Geralmente são detetadas como lesões únicas que podem ser localizadas ou segmentares. Quando superficiais têm uma coloração azul. [8]

Ao exame objetivo, na auscultação não apresentam sopro ou frémito e na palpação não existe alteração da temperatura e é indolor. [85]

A sintomatologia varia com a localização. Na cabeça e pescoço têm preferência pelas seguintes estruturas: cavidade oral, VA (via aérea) e grupos musculares do pescoço. [21]

Podem associar-se a complicações. Quando o sangue entra nestes vasos anómalos apresenta dificuldade em sair pelo que há expansão gradual e a estase sanguínea propicia a trombose e calcificação. ^[51] A formação de um rolhão plaquetário intralesional decorrente de traumatismo ou de estase venosa vai desencadear dor e edema. ^[21] Mais raramente podem ser palpados nódulos firmes que correspondem a flebólitos. ^[51]

Outra complicação relaciona-se com as malformações mais profundas que afetem grupos musculares e ossos da face porque podem provocar deformação facial progressiva e lenta que se traduz em dificuldade na alimentação, apneia do sono e enftalmia. ^[39]

A elevação de D-Dímeros é considerado um marcador de malformação venosa e encontra-se associado a um risco aumentado de coagulação intravascular localizada, que por sua vez, no momento do tratamento tem um risco aumentado de coagulação intravascular disseminada. ^[8]

É fundamental a distinção MV e HI profundo, que pode ser feito por diascopia. Na primeira tende a verificar-se o desaparecimento da coloração azul-arroxeadada. ^[8]

O diagnóstico tardio, por ser frequentemente confundida com hemangioma, atrasa o início do tratamento pelo que o diagnóstico da lesão pode ocorrer na puberdade e adolescência, altura em que se assiste a um crescimento dramático da lesão, provavelmente de influência hormonal e presença de recetores de progesterona. ^[8,43]

4. Diagnóstico

A ecografia com doppler é útil para a avaliação do padrão hemodinâmico, bem como para determinar a localização, morfologia, extensão e envolvimento de estruturas. O padrão hemodinâmico mais típico é o de baixo fluxo. A ausência de fluxo pode também acontecer se a malformação estiver trombosada ou tiver ocorrido esclerose do vaso. Por vezes, pode associar-se aumento do tempo e volume de refluxo, que pode significar estenose venosa. A ecografia também é útil para avaliar a presença de trombose através da compressibilidade do tecido. A ecografia é importante para guiar o tratamento: identificando o local e morfologia de malformações venosas e dos vasos eferentes permitindo que a ejeção do agente esclerosante seja mais adequada. É a chave para diagnóstico e follow-up. ^[51,85,93,94]

A RM permite detetar qual a extensão e o eventual envolvimento de estruturas vitais e dos tecidos circundantes. Estas malformações são hipointensas ou isointensas em T1-weighted e hiperintensas em T2-weighted. A ausência de vazão de fluxo é mandatória para o diagnóstico. A utilização de contraste permite o diagnóstico diferencial com linfangiomas, higromas quísticos, quistos

do canal tireoglosso e quistos branquiais. [8,21,39,51] Uma Angio-RM com contraste 3D é útil para avaliar drenagem no sistema venoso visto que a ausência de um sistema venoso profundo adequado pode ser uma contraindicação para terapêutica esclerosante. [95]

Na TC sem contraste, as malformações venosas são habitualmente hipodensas. Com a injeção de contraste ocorre realce da lesão lento e periférico. Este meio de diagnóstico também permite a detecção de flebólitos, erosão óssea e crescimento para o osso. A TC perdeu algum interesse dado a clara superioridade da RM para o estudo dos tecidos moles. [8,37,84]

A radiologia convencional tem pouca utilidade no estudo destas malformações. Pode encontrar-se calcificação distrófica, flebólitos ou distorção óssea. A venografia pode ser utilizada no planeamento pré-cirúrgico. [8,39]

5. Abordagem terapêutica

O objetivo do tratamento é a cura, mas nas malformações extensas e multifocais, nem sempre é possível. Nestas a abordagem multidisciplinar é mais frequente.

O tratamento conservador é útil nas malformações assintomáticas, isoladas e de pequena dimensão. Uma das medidas utilizadas é a elevação da cabeceira porque desta forma a lesão deixa de estar sujeita a uma elevada pressão hidrostática o que vai impedir a expansão com alívio dos sintomas. A analgesia e a compressão local também são benéficas. [21]

De forma a sistematizar a abordagem as malformações venosas podem ser classificadas em tipo I quando são isoladas sem sistema de drenagem, tipo II com a drenagem se faz para veias normais, tipo III se a drenagem ocorre para veias dilatadas ou tipo IV quando se tratam de ectasias venosas. [96]

Escleroterapia

Esta intervenção é a principal opção terapêutica que pode associar-se a cirurgia e/ou laser. [97] O mecanismo de ação desta abordagem consiste na injeção de uma substância esclerosante que induz inflamação e trombose, e a longo termo, fibrose. O facto das lesões venosas serem de baixo fluxo torna-se vantajoso porque há menos *wash out*. [96]

Existem inúmeros esclerosantes que podem ser utilizados, nomeadamente, o etanol, polidocanol e a pingyangmicina.

O uso de etanol, como agente esclerosante, deve-se ao seu baixo custo, os bons resultados e a baixa taxa de recorrência. É sobretudo útil nas malformações mais extensas. No entanto, o etanol é muito tóxico para os tecidos devendo ser injetado sob angiografia de subtração digital e guiada por

fluoroscopia. ^[96,98] A dose cumulativa utilizada não deve ultrapassar o 1mL/kg. ^[96] Os efeitos adversos a ter em conta são o colapso cardiovascular, a trombose do seio cavernoso (injeção no terço superior da face), a paralisia do VII (injeção na proximidade da parótida) e o tromboembolismo pulmonar, que pode ser evitado através da compressão das lesões durante a injeção. ^[99]

O uso polidocanol está associado a bons resultados com menos complicações do que o etanol. ^[8,21,51] Embora se consiga fazer uma boa oclusão vascular, a recanalização é frequente sendo necessário follow-up. A utilidade desta técnica está mais vocacionada para tratar pequenas lesões superficiais I ou II ou em combinação com o etanol nas lesões de maior dimensão tipo III e IV. ^[96,100,101] A dose utilizada é variável consoante a localização e tamanho da lesão. Quanto a efeitos adversos destaca-se a necrose e ulceração cutânea quando se assiste a extravasamento e raras reações alérgicas. A utilização de polidocanol foam tem como objetivo reduzir o risco de dano dos tecidos, no entanto, a recorrência é superior e existe risco de embolização. ^[96]

A pingyangmicina apresenta propriedades antineoplásicas (estrutura química semelhante à bleomicina). Este agente esclerosante é utilizado no tratamento das malformações venosas tipo I, II e mucosas. É bastante utilizado no tratamento das lesões superficiais. É o agente mais seguro. Apresenta poucos efeitos secundários, dos quais a febre é a mais frequente. Destacam-se ainda complicações raras mas graves como a anafilaxia, a pneumonite intersticial e a fibrose pulmonar, estas relacionam-se com a quantidade total utilizada. ^[96]

Esta modalidade pode ser combinada com outras abordagens, nomeadamente a cirurgia, visto que reduz as perdas de sangue no intraoperatório, pode ser também utilizada para tratar lesões residuais da cirurgia ou terapia laser. ^[96]

A recorrência é frequente, pelo que o follow-up é fundamental, devendo fazer-se avaliação clínica e ecografia alternada com RMN de 6 em 6 meses. ^[102]

Terapia laser

Considera-se que a abordagem com laser Nd:YAG laser é inferior à escleroterapia, visto que o laser apenas penetra em 1-3 mm. O mecanismo de ação é a fotocoagulação. O padrão utilizado é *polka-dot* para que não exista necrose e fibrose cutânea e mucosa. Existe uma outra via de abordagem, o laser Nd:YAG intersticial que permite o tratamento de lesões com profundidade de 7-8 mm, nomeadamente as que apresentam localização na mucosa oral, orofaringe e base da língua. São efetuadas incisões cutâneas de modo a que a lesão fique exposta. Os principais efeitos adversos são a hiperémia, a

formação de bolhas e o edema. Também pode existir febre e dor. É preciso ter particular atenção quando se usa o laser na via aérea visto que o edema pode obstruí-la. [21,51,96]

Cirurgia

A cirurgia constitui uma boa opção terapêutica para a excisão completa de pequenas lesões e para excisão parcial de grandes malformações após escleroterapia. As lesões são tão mais ressecáveis quanto menor é o número de veias drenantes. Nas lesões extensas da língua a cirurgia pode ser usada previamente à escleroterapia. [96]

A escleroterapia pré-operatória embora permite a redução de perdas hemáticas, aumenta a fibrose o que pode deformar a anatomia e dificultar a identificação de estruturas. [96] A avaliação da hemostase no pré-operatório é importante porque a elevação de D-dímeros associa-se a CID intraoperatoriamente. [39]

De forma a sistematizar a abordagem terapêutica, a figura 8 apresenta um possível algoritmo.

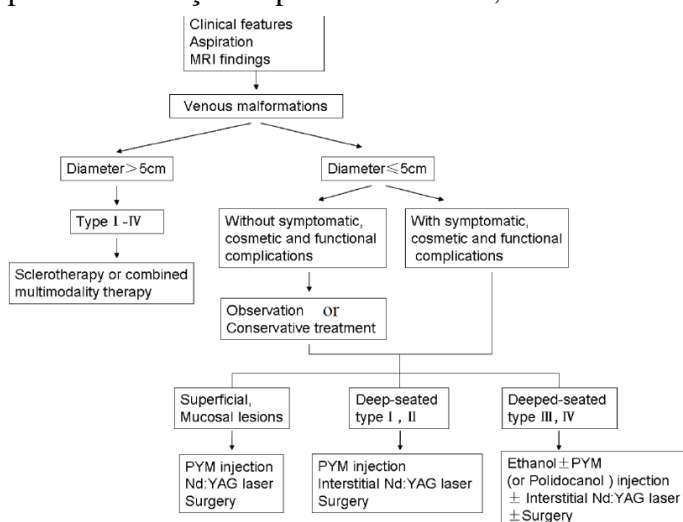


Figura 8 – Algoritmo tratamento malformações venosas da cabeça e pescoço [96]

B. Malformações capilares cutâneas ou malformações venulocapilares

1. Epidemiologia

Estas lesões são muito comuns na infância e apresentam uma prevalência de 3:1000 nascidos-vivos. Não apresentam predileção de gênero. [39,92]

2. Patogénese

As malformações capilares resultam de uma anomalia da morfologia. O sistema neural interfere no seu desenvolvimento e progressão. Quanto menor a densidade nervosa maior é a densidade vascular e menor resposta ao laser. [103]

As malformações capilares cutâneas apresentam uma sobreexpressão de VEGF-A e do VEGF-R2 que são responsáveis pela proliferação vascular e vasodilatação. [104]

O gene RASA1 que codifica uma proteína responsável por regular negativamente a atividade de Ras tem sido encontrada mutada em malformações capilares. A mutação leva a uma ativação permanente da RAS que por sua vez altera o crescimento, diferenciação e proliferação celular. [87,91]

A proteína de matriz Del-1 (desenvolvimento endotelial locus-1) pode fazer parte da patogénese de algumas malformações capilares por induzir a formação de plexos com muitos capilares. [91]

A patogénese das malformações capilares continua por explicar.

3. Apresentação clínica

As malformações capilares correspondem a coleções de vasos ectásicos superficiais. Resultam da malformação de capilares e vénulas pós-capilares derme papilar e reticular superficial. [92]

Na altura do nascimento, apresentam-se como placas rosas ou vermelhas. Podem afetar qualquer parte, mas são mais frequentes na região frontal, pálpebras, nariz e região da nuca, geralmente tem uma distribuição unilateral e segmentar, respeitando a linha média. [92] Quando faciais, seguem a disposição do nervo trigémio.

Com o crescimento da criança, não regridem, tornam-se mais espessas e escuras correspondendo a manchas vinho do porto.

À observação clínica são planas, indolores e com a temperatura igual à pele à volta.

A maioria das lesões são anomalias cutâneas isoladas. Podem surgir associadas a outras síndromes como S. Wyburn-Mason (mancha vinho do porto na face que se associa a MAV na retina e nervo óptico). Quando acompanham a distribuição do V par podem se associar à Síndrome Sturge-Weber. [92] Nesta síndrome estão mais frequentemente associadas ao segmento V1. O envolvimento da leptomeninge ipsilateral condiciona alterações neurológicas. As principais manifestações neurológicas são: convulsões, atraso do desenvolvimento, enxaquecas, hemiparésia e alterações dos campos visuais. Por isso as crianças com envolvimento da face devem fazer RM/TC CE para excluir envolvimento das leptomeninges. O envolvimento ocular, nasal e oral ipsilateral é típico do SSW e pode também existir glaucoma. [8,39,92]

As principais complicações são o glaucoma, sobrecrecimento ósseo e dos tecidos moles, o espessamento e a nodularidade.

O glaucoma está presente em 18% das crianças com malformação capilar periocular na apresentação ou nos primeiros 3 anos. São mais frequentes se a lesão for bilateral ou se houver

envolvimento palpebral. ^[105] Quando associados a SSW podem estar presente em 40-60% dos casos. ^[106]

A distribuição V2 associa-se a hiperplasia do maxilar superior e da gengiva, que podem condicionar uma oclusão dentária anômala. ^[107]

A ausência de tratamento precoce leva a que cerca de 65% das lesões apresente espessamento da lesão e crescimento nodular no interior das malformações. ^[108]

Também podem afetar a mucosa da cavidade oral, gengiva, língua, laringe, nariz, parótida e tecidos moles do pescoço causando dor cervical, edema parotídeo, globus faríngeo, disfagia, disfonia, epistáxis e obstrução nasal. Estas lesões podem associar-se a elevado dano psicológico. ^[8,39]

4. Diagnóstico

O diagnóstico é na maioria das vezes clínico, não sendo necessárias RM e ECO, embora possam ser úteis no diagnóstico de síndromes associadas. Na ecografia com Doppler o padrão hemodinâmico típico é a ausência de fluxo. ^[93]

A RM serve para descartar uma malformação arteriovenosa associada (quando as malformações capilares apresentam dor ou alteração térmica) ou uma síndrome Sturge-Weber. As malformações capilares são hiperintensas em sequência sensíveis ao fluído e hipointensas em T1-weighted. ^[95]

5. Abordagem terapêutica

Atualmente a principal abordagem terapêutica é o laser. As malformações capilares constituem a principal indicação para terapia laser.

A utilização de Lamp-pumped Pulsed Dye Laser causa disrupção dos vasos por fototermólise, preservando a epiderme. Quanto mais clara a lesão maior será a densidade de energia necessária e vice-versa. ^[92]

Os parâmetros do laser não estão padronizados, no entanto, um comprimento de onda de 585-600 nm, uma duração de pulso de 0.45 a 10 ms, uma fluência de 4.5 a 12 J/cm² e tamanho ponto de pelo menos 7 mm parecem ser apropriados. ^[68] Quanto ao comprimento de onda existem vários estudos que comparam PDL de 585 nm com 595 nm não existem evidência de qual o melhor. ^[109]

A fluência da energia inicial depende da idade (< 12 meses: 5.0-5.6 J/cm²; 12 ms a 4 a: 5-6-6.4 J/cm² e > 4 a : 7 J/cm²), localização anatômica (deve ser menor nas pálpebras e mãos) e cor da

lesão. ^[110] Dependendo da resposta ao tratamento, pode fazer-se um aumento de 0.5J/cm² nos tratamentos seguintes. ^[111]

O intervalo entre tratamentos é variável podendo ser de 2, 3 ou 4 semanas. ^[112] O tratamento deve prolongar-se até ao desaparecimento ou se este não ocorrer até não existir melhoria adicional com tratamento otimizado, a duração é de habitualmente 3-15 sessões. ^[111]

A *multiple pass technique* (retratar a mesma área no mesmo tratamento) apresenta benefícios na lesões da face devendo existir ma adaptação da duração do pulso e comprimento de onda. ^[113]

Pode existir alguns efeitos adversos eritema e edema que se resolvem no espaço de semanas. Após o tratamento de lesões de maior dimensão pode desenvolver-se atrofia cutânea, hipopigmentação e cicatrização com fibrose.

C. Malformações arteriovenosas

1. Epidemiologia

As malformações arteriovenosas são raras, mas são consideradas as malformações mais graves pela dificuldade existente no seu diagnóstico e tratamento. Estas malformações crescem ao longo da vida e podem ser infiltrativas e ameaçadoras de vida. As principais localizações são a região geniana, lábios, pescoço, pavilhão auricular e mandíbula. ^[21,51]

2. Patogénese

As malformações arteriovenosas resultam de defeitos no desenvolvimento embrionário precoce pela não regressão dos canais arteriovenosos que formam os plexos retiformes primordiais. ^[91]

Afetam principalmente a cabeça e pescoço porque durante o período embrionário há um predomínio das lesões cefálicas e o facto da região geniana e pavilhão auricular ocuparem um maior ratio área: volume faz com que estas sejam mais frequentemente afetadas. ^[91]

A mutação de RASA1 foi encontrada em malformações capilares e MAV. ^[91]

Durante a fase embrionária as células endoteliais apresentam ligandos e recetores diferentes. Os defeitos nos ligandos (efrinas) ou nos recetores podem contribuir para o desenvolvimento de MAV's. ^[91]

É necessária mais investigação que permita conhecer quais as vias sinalização envolvidas.

3. Apresentação clínica

As malformações arteriovenosas são lesões que apresentam conexões aberrantes que bypassam o leito capilar. Ao contrário das restantes, estas apresentam a possibilidade de recrutar mais vasos (mesmo após embolização e ressecção).^[51]

Se apresentarem um aferente arterial único com um “ninho bem definido” são focais, sendo massas de consistência mole e bordos definidos e com maior possibilidade de excisão e consequentemente com melhor prognóstico. Quanto intercetam ou destroem os limites dos tecidos são geralmente difusos, apresentam mais recorrências.^[51]

Estão presentes ao nascimento, mas podem passar despercebidas na infância. O seu diagnóstico pode ocorrer apenas na idade adulta e algumas são só detetadas após os 40 anos. O diagnóstico antes dos 20 anos é feito através da deteção de uma alteração da coloração cutânea.^[21,51,92] Por vezes, as MAV subdérmicas ou subcutâneas associam-se a palidez (pelo shunt) que ao evoluírem se manifestam como massas pulsáteis. As lesões nos tecidos mais profundos podem passar despercebidas e a única manifestação ser a hemorragia.^[92]

As MAV crescem ao longo da vida apresentando surtos de crescimento. O trauma, as hormonas e as intervenções cirúrgicas são considerados triggers.^[21,92] Ao exame objetivo podem apresentar-se como um blush vascular com tecido subjacente compressível, com ou sem pulsatilidade. O diagnóstico como hemangiomas infantis é frequente pelo que atrasa o tratamento adequado.^[21,51]

As MAV apresentam um estadiamento. O estágio I engloba as lesões quiescentes que se associam a achado clínicos mínimos, no estágio II encontram-se as que apresentam expansão, frémitos palpáveis e pulsatilidade. Quando invadem os tecidos adjacentes provocando destruição dor, ulceração e hemorragia a lesão é estágio III e por fim, o estágio IV engloba as lesões associadas a IC por crescimento descontrolado. A localização, o número de subunidades cervicofaciais e a profundidade também devem ser consideradas para o estadiamento.^[8,51]

4. Diagnóstico

A ecografia mostra canais vasculares hipoeecogénicos sem que haja uma massa bem definida. O padrão com fluxo rápido associa-se a fluxo pulsátil na veia de saída. Existe alto fluxo e alta resistência nas artérias e nas veias drenantes dilatadas e a onda está arterializada (monofásica). O fluxo venoso é pulsátil. É possível o reconhecimento do número de veias de outflow e a morfologia,^[39,114]

Na TC aparecem lesões com realce, inúmeras vasos de chegada e saída e sem que haja uma persistência do contraste na lesão.

A RM mostra lesões irregulares hipointensas em T1 e T2-weighted devido ao fenómeno de vazio de fluxo. O uso de gadolínio ajuda a avaliar as artérias feeding e veias drenantes, é frequente a presença de uma fase de enchimento venoso precoce. [21]

A angiografia convencional é essencial para o planeamento, tratamento extensão, avaliação dinâmica e da anatomia vascular. [39] O achado patognomónico são artérias eferentes dilatadas com opacificação precoce das veias eferentes dilatadas. A angiografia permite a distinção de 4 subtipos de MAV. [115]

5. Abordagem terapêutica

A abordagem terapêutica deve ser precoce para que se evite que as lesões adquiram características destrutivas e infiltrativas. A embolização endovascular é a terapêutica de escolha. Geralmente combina-se a cirurgia e a embolização para as lesões extensas. [51,116]

A abordagem depende da extensão da lesão, localização e compromisso funcional. O principal objetivo é a excisão completa do *nidus*.

Embolização

O objetivo é controlar o crescimento e a hemorragia. Os esclerosantes usados são o etanol e o N-butil-2-cianoacrilato. [116] A embolização alcoólica é uma abordagem útil ao atingir os vasos que alimentam a lesão limitando assim o fluxo e controlando temporariamente a dimensão da lesão. Apresentam os mesmos efeitos adversos e cuidados que o uso de etanol para esclerose das malformações venosas. [8,21,51]

O uso de cola ou coil não permite a destruição endotelial e por isso deve ser usada apenas com intenção paliativa. [116]

O uso de Onyx, primeiramente utilizado na MAV cerebral, permite a oclusão permanente dos vasos, diminui as perdas hemorrágicas e permite a definição dos bordos lesionais. As principais complicações são a ulceração, hiperpigmentação e nodularidade. [8,21,51]

Cirurgia

A cirurgia fica reservada quando a embolização não é bem-sucedida. A dificuldade cirúrgica relaciona-se com o risco hemorrágico e a fraca visualização dos limites, bem como o envolvimento de estruturas maior. As lesões de maior dimensão estão associadas a uma elevada recorrência - 93 %. [51] A ressecção deve ser completa, porque ao deixar qualquer resíduo há a possibilidade de voltar a expandir. No intraoperatório utiliza-se cauterização bipolar e gelfoam com trombina. [8,21,51]

As lesões consideradas irrissecáveis podem beneficiar de embolização periódica para controle de hemorragia. ^[116]

O tratamento de escolha é a embolização superselectiva, seguida de cirurgia (24 a 48h) e por fim, reconstrução. A embolização é muito importante porque evita o recrutamento de colaterais e determinando quais os locais de shunt e ocluir estas porções que depois vão deixar de suprir a MAV e irá ocorrer involução *per si*. ^[39]

D. Malformações linfáticas

1. Epidemiologia

As malformações linfáticas são raras, estima-se que a sua incidência em crianças seja de 1:20 000. O diagnóstico é feito antes do nascimento ou nos primeiros anos de vida e não existe predomínio de sexo. ^[117] Dois terços dos casos reportados afetam a cabeça e pescoço. Apresentam-se mais frequentemente na mucosa da língua e boca e no pescoço ^[118]

2. Patogénese

A causa exata permanece por esclarecer parecendo existir um defeito do desenvolvimento na embriogénese. ^[117]

Algumas das teorias contemplam a sequestração de porções de tecido linfático primitivo, em zonas sem ligação ao sistema linfático, como ocorre nos linfangiomas pequenos e periféricos. Uma segunda teoria aborda a ausência de fusão com o sistema venoso. Existe ainda uma terceira teoria em a obstrução de um eferente linfático é responsável pela acumulação de linfa o que dilata os canais proximais. ^[119]

Parece existir um fator de crescimento angiogénico que pode corresponder VEGF-C, VEGF-3 e fator de transcrição Prox-1 que levam a proliferação celular. O fator de transcrição Prox-1 faz a upregulation de VEGFR-3, que está envolvido na separação dos linfáticos no desenvolvimento. ^[21,119–121]

3. Apresentação clínica

As lesões podem ser focais, multifocais ou difusas. As lesões mais difusas afetam mais a cavidade oral e a via aérea. ^[21] A classificação em macroquístico e microquístico é mais utilizada.

O diagnóstico é mais frequentemente feito na infância, no primeiro ou segundo ano de vida, quando são superficiais. Apresenta crescimento é lento que pode ser acelerado por infeções e pelas alterações hormonais da puberdade. Por vezes, uma infeção respiratória alta, como uma otite média, ao aumentar o fluxo linfático evidencia-se a lesão. ^[21] O diagnóstico pode ser pré-natal na ecografia e

o diagnóstico precoce permite a possibilidade de preparar intervenções para uma via aérea complicada na altura do parto. ^[117]

A deformação, dor, obstrução da via aérea, odinofagia, disfagia e infecção da malformação são algumas outras das manifestações. ^[21]

No exame objetivo apresentam-se como lesões não compressíveis, preenchidas por fluído e podem formar-se vesículas cutâneas ou mucosas que correspondem a pequenos quistos. Quando as lesões são difusas a avaliação da via aérea é importante. ^[21]

As malformações linfáticas da órbita são de difícil tratamento e envolvem o tecido subconjuntival e periocular. As principais manifestações são o edema, hemorragia, proptose, blefaroptose e celulite. A infecção ou a hemorragia levam a edema e compromisso visual. Quando se encontram no espaço intra ou extra-conal podem ser mais difíceis de ressecar. ^[117] Estas malformações podem associar-se a malformações vasculares intracranianas pelo que uma RM pode ser necessária. ^[122]

Quando envolvem o pavimento da cavidade bucal, língua e pescoço. Estas lesões quando de grande dimensão podem causar desfiguração significativa, defeitos funcionais como compromisso respiratório e dificuldade na alimentação. Por vezes é necessária traqueostomia e colocação de tubo de alimentação. ^[117]

O envolvimento cutâneo pode associar-se a perda de linfa espontânea pelas vesículas aumentando o risco de infecção levando a celulite aguda e/ou recorrente, que condiciona edema, dor, desfiguração e sépsis, pelo que se deve instituir terapêutica com antibioterapia e anti-inflamatórios. ^[92,117,123,124]

A hemorragia espontânea condiciona dor, inflamação e compressão dos órgãos circundantes que pode levar a alteração visual, dificuldade respiratória e disfagia se afetam respetivamente a órbita, trato respiratório ou trato digestivo. ^[117]

4. Diagnóstico

A ecografia mostra um padrão sem fluxo, permite a distinção entre formas micro (< 2 cm) e macroquísticas (>2 cm). A distinção entre estas e lesões venosas de muito baixo fluxo pode ser difícil. ^[93] O diagnóstico pré-natal por ecografia permite preparar intervenções, na sala de partos, para uma via aérea difícil. A presença de uma equipa cirúrgica com capacidades para fazer um tratamento intraparto extrauterino (EXIT) que inclui acesso da via aérea por via endoscópica, fibra ótica e cirúrgica. ^[51,117]

A RM é utilizada para avaliar a extensão da malformação, planejar intervenção, prever resultado e verificação de diagnóstico. [21]

5. Abordagem terapêutica

A abordagem terapêutica vai depender de apresentação clínica, dimensão, localização anatômica e complicações associadas. As pequenas lesões podem ser excisadas com bons resultados, enquanto as lesões maiores que têm envolvimento de estruturas profundas como o pescoço e língua associam-se a mais complicações como infecção, fístulas e lesão de pedículos neurovasculares. A malformação persiste em cerca de 30% das excisões e mortalidade associada às lesões de maior dimensão é 2 a 6%. [117,125,126]

Não existe ainda uma abordagem terapêutica inicial bem definida, existindo inclusive resultados semelhantes entre a escleroterapia e a cirurgia. [127] Bem como não existem ainda indicações precisas de quais as malformações em se deve intervir, mas a presença de sintomas de obstrução do trato aerodigestivo (disfagia, dispneia), hemorragia grave, dor e compromisso estético implicam intervenção precoce. A abordagem pode por tratamento farmacológico, excisão cirúrgica ou escleroterapia. [117]

Fármacos

O sirolimus, um inibidor mTOR, apresentou boa resposta em malformações linfáticas graves sem resposta às terapêuticas convencionais. Apresenta como efeitos adversos mucosite, cefaleias, subida das transaminases. São necessários mais estudos para provar a sua eficácia e segurança. [128]

Escleroterapia

É considerada a modalidade terapêutica preferida. Os agentes esclerosantes usados são a doxiciclina, etanol e sotradecol. A bleomicina associa-se a fibrose pulmonar e OK-432 não está aprovado. [51]

A técnica é feita com controlo por fluoroscopia. Os microquistos são encontrados com auxílio de ecografia e puncionados com pequenos cateteres e sob controlo ecográfico e fluoroscópico a doxiciclina é injetada, o processo é repetido. [117]

Quando estamos na presença de macroquistos, inicialmente coloca-se um dreno (guiado por imagem) e é feita a drenagem e injeção através do cateter do dreno, depois clampa-se o dreno por 4 horas, ao fim das quais se abre o dreno e coloca em drenagem passiva. Pode repetir-se diariamente por 3 a 4 dias e depois retira-se o dreno após uma injeção final. [117]

Esta técnica é eficaz e tem poucas complicações, apresentando uma redução da lesão em 83% dos casos e 2-10% complicações. ^[129]

Os principais efeitos adversos são dor, lesão nervosa e edema excessivo. ^[130]

As vantagens relativamente à cirurgia são a realização em ambulatório, não associação a cicatrizes, o baixo risco de atingimento de estruturas nervosas e vasculares (quando guiado por eco e fluoroscopia). As desvantagens face à cirurgia são a resposta não imediata, necessidade de várias sessões, exposição à radiação no procedimento de fluoroscopia e a necessidade de múltiplas anestésias. A principal desvantagem é que a lesão não é removida e pode recorrer, podendo no entanto, voltar a fazer escleroterapia. ^[117]

Esta abordagem parece não ser indicada para malformações que envolvam a via aérea porque existe edema pós-escleroterapia que pode levar a obstrução. Geralmente prefere-se a ressecção com visualização direta com ou sem escleroterapia. ^[117]

É indiscutível a eficácia nas lesões macroquísticas, mas ainda duvidosa nas microquísticas porque a resposta e duração do tratamento são imprevisíveis. Prefere-se a excisão cirúrgica. ^[117]

Cirurgia

Para a abordagem cirúrgica é essencial conhecer a extensão. As lesões mais focais e menos infiltrativas são mais facilmente ressecáveis (microquísticas são mais infiltrativas). As macroquísticas são mais facilmente ressecáveis. ^[21,51] As malformações linfáticas não respeitam os planos pelo que a sua ressecção completa é menos frequente e associa-se a maior morbilidade. ^[117,131]

Previamente à cirurgia deve avaliar-se aqueles que necessitam de traqueostomia, porque a própria malformação causa compressão que pode ser agravada quando há inflamação ou hemorragia da lesão e que pode agravar no pós-operatório por edema. ^[117] Devem ser preservados nervos. ^[132] A remoção de malformações apresentem crescimento ósseo pode ser necessária para impedir a paragem do crescimento. ^[133]

Concluindo, a abordagem passa por escleroterapia para malformações macroquísticas sintomáticas e cirurgia para as malformações que persistem apesar de tratamento e lesões que comprometam a via aérea. ^[134]

Exemplos clínicos

Figura 9 - (a) criança, do sexo masculino com 5 anos apresenta uma malformação capilar na hemiface esquerda, não foi intervencionado. (b) o doente com 62 anos, a lesão não involuiu e ficou espessada e com aspeto nodular associando-se a hipertrofia dos tecidos moles adjacentes. Embora atualmente a abordagem



terapêutica recaia no laser, nos casos em que exista espessamento e nodularidade pode recorrer-se a cirurgia para ressecção da lesão como foi o caso deste doente. (c) e (d) aos 3 meses pós-operatório, embora a ressecção não tenha sido completa e se verifique a presença de cicatriz, o resultado foi bastante bom. *(imagem cedida por Prof. Dr. Carlos Zagalo e Prof. Dr. José Rosa)*



Figura 10 – homem de 55 anos apresenta uma malformação capilar que envolve a cavidade oral, nomeadamente, a mucosa oral e o pavimento da boca. Já existe espessamento e hipertrofia tecidual na mucosa oral e pavimento da boca. A abordagem cirúrgica pode estar indicada. Embora não seja o caso deste doente, as malformações capilares podem envolver também a língua e o palato condicionando que uma síndrome de apneia

obstrutiva do sono. *(imagem cedida por Prof. Dr. Carlos Zagalo e Prof. Dr. José Rosa)*

Figura 11 - doente do sexo masculino, 63 anos, verifica-se a presença de uma malformação vascular que leva a macroglossia e que causa hipertrofia dos tecidos moles da língua. Pode existir dificuldade respiratória, dificuldade em engolir e dificuldade no discurso. O tratamento desta lesão e de outras que afetem o trato aerodigestivo dependem da presença de



compromisso funcional, bem como da extensão e características da lesão. *(imagem cedida por Prof. Dr. Carlos Zagalo e Prof. Dr. José Rosa)*

E. Conclusão

Os hemangiomas e as malformações vasculares representam um grupo muito heterogêneo e complexo de massas da cabeça e pescoço. A adoção de uma terminologia uniforme é o primeiro passo fundamental para que possa ser feito um diagnóstico correto e uma abordagem adequada. A abordagem terapêutica é um processo complicado que beneficia de abordagem multidisciplinar e adequada a cada doente. A destacar o sucesso conseguido no tratamento dos hemangiomas com o recurso a beta-bloqueantes não-seletivos. No entanto, o tratamento continua a ser difícil e a cura nem sempre é possível.

F. Agradecimentos

A concretização dos objetivos deste trabalho final de mestrado teriam sido muito difíceis sem o contributo de algumas pessoas. Desta forma, gostaria deixar aqui o mais sincero agradecimento ao Professor Doutor Carlos Zagalo que colaborou tão gentilmente, pela sua disponibilidade e por ter aceitado ser meu orientador. Um agradecimento ao Professor Doutor José Rosa por ter cedido as imagens e informação clínica que permitiu enriquecer este trabalho. Um agradecimento também ao Afonso, aos meus pais e ao meu mano por acreditarem em mim e pelo apoio incondicional.

G. Bibliografia

1. Hassanein, A.H., Mulliken, J.B., Fishman, S.J., and Greene, A.K. (2011). Evaluation of Terminology for Vascular Anomalies in Current Literature: *Plast. Reconstr. Surg.* 127:347–351.
2. Wassef, M., Blei, F., Adams, D., Alomari, A., et al. (2015). Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *PEDIATRICS* 136:e203–e214.
3. Mattassi, R., and Loose, D.A. (2015). Classification of Vascular Malformations., In: Mattassi, R., Loose, D.A., and Vaghi, M. Eds. *Hemangiomas and Vascular Malformations*. Milano: Springer Milan, 181–186.
4. Lee, B.B., Laredo, J., Lee, T.S., Huh, S., et al. (2007). Terminology and classification of congenital vascular malformations. *Phlebol. Venous Forum R. Soc. Med.* 22:249–252.
5. Dasgupta, R., and Fishman, S.J. (2014). ISSVA classification. *Semin. Pediatr. Surg.* 23:158–161.
6. Kilcline, C., and Frieden, I.J. (2008). Infantile Hemangiomas: How Common Are They? A Systematic Review of the Medical Literature. *Pediatr. Dermatol.* 25:168–173.
7. Amrock, S.M., and Weitzman, M. (2013). Diverging Racial Trends in Neonatal Infantile Hemangioma Diagnoses, 1979-2006. *Pediatr. Dermatol.* 30:493–494.
8. Kolokythas, A. (2016). Vascular Malformations and Their Treatment in the Growing Patient. *Oral Maxillofac. Surg. Clin. N. Am.* 28:91–104.
9. Haggstrom, A.N., Drolet, B.A., Baselga, E., Chamlin, S.L., et al. (2007). Prospective Study of Infantile Hemangiomas: Demographic, Prenatal, and Perinatal Characteristics. *J. Pediatr.* 150:291–294.
10. Chiller, K.G., Passaro, D., and Frieden, I.J. (2002). Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch. Dermatol.* 138:1567–1576.
11. Drolet, B.A., and Frieden, I.J. (2010). Characteristics of Infantile Hemangiomas as Clues to Pathogenesis: Does Hypoxia Connect the Dots? *Arch. Dermatol.* 146.

12. Dickison, P., Christou, E., and Wargon, O. (2011). A Prospective Study of Infantile Hemangiomas with a Focus on Incidence and Risk Factors: Incidence of Infantile Hemangiomas. *Pediatr. Dermatol.* 28:663–669.
13. Chen, X.D., Ma, G., Chen, H., Ye, X.X., et al. (2013). Maternal and Perinatal Risk Factors for Infantile Hemangioma: A Case-Control Study. *Pediatr. Dermatol.* 30:457–461.
14. Drolet, B.A., Swanson, E.A., and Frieden, I.J. (2008). Infantile Hemangiomas: An Emerging Health Issue Linked to an Increased Rate of Low Birth Weight Infants. *J. Pediatr.* 153:712–715.e1.
15. Eivazi, B., Ardelean, M., Bäuml, W., Berlien, H.-P., et al. (2009). Update on hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 266:187–197.
16. Li, J. (2011). Demographic and Clinical Characteristics and Risk Factors for Infantile Hemangioma: A Chinese Case-Control Study. *Arch. Dermatol.* 147:1049.
17. Garzon, M.C. (2008). Comparison of Infantile Hemangiomas in Preterm and Term Infants: A Prospective Study. *Arch. Dermatol.* 144:1231.
18. Phung, T., and Hochman, M. (2012). Pathogenesis of Infantile Hemangioma. *Facial Plast. Surg.* 28:554–562.
19. Janmohamed, S.R., Madern, G.C., de Laat, P.C.J., and Oranje, A.P. (2015). Educational paper: pathogenesis of infantile haemangioma, an update 2014 (part I). *Eur. J. Pediatr.* 174:97–103.
20. Barnés, C.M., Christison-Lagay, E.A., and Folkman, J. (2007). The Placenta Theory and the Origin of Infantile Hemangioma. *Lymphat. Res. Biol.* 5:245–256.
21. Buckmiller, L., Richter, G., and Suen, J. (2010). Diagnosis and management of hemangiomas and vascular malformations of the head and neck: Managing vascular anomalies. *Oral Dis.* 16:405–418.
22. Mihm, M.C., and Nelson, J.S. (2010). Hypothesis: The metastatic niche theory can elucidate infantile hemangioma development. *J. Cutan. Pathol.* 37:83–87.
23. Leon-Villapalos, J., Wolfe, K., and Kangesu, L. (2005). GLUT-1: an extra diagnostic tool to differentiate between haemangiomas and vascular malformations. *Br. J. Plast. Surg.* 58:348–352.

24. Barnes, C.M., Huang, S., Kaipainen, A., Sanoudou, D., et al. (2005). Evidence by molecular profiling for a placental origin of infantile hemangioma. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 102:19097–19102.
25. Hoeger, P.H. (2011). Infantile haemangioma: New aspects on the pathogenesis of the most common skin tumour in children: Commentaries. *Br. J. Dermatol.* 164:234–235.
26. Boscolo, E., Mulliken, J.B., and Bischoff, J. (2011). VEGFR-1 Mediates Endothelial Differentiation and Formation of Blood Vessels in a Murine Model of Infantile Hemangioma. *Am. J. Pathol.* 179:2266–2277.
27. Greenberger, S., and Bischoff, J. (2013). Pathogenesis of infantile haemangioma. *Br. J. Dermatol.* 169:12–19.
28. Jinnin, M., Medici, D., Park, L., Limaye, N., et al. (2008). Suppressed NFAT-dependent VEGFR1 expression and constitutive VEGFR2 signaling in infantile hemangioma. *Nat. Med.* 14:1236–1246.
29. Ritter, M.R., Butschek, R.A., Friedlander, M., and Friedlander, S.F. (2007). Pathogenesis of infantile haemangioma: new molecular and cellular insights. *Expert Rev. Mol. Med.* 9:1–19.
30. Kleinman, M.E., Blei, F., and Gurtner, G.C. (2005). Circulating endothelial progenitor cells and vascular anomalies. *Lymphat. Res. Biol.* 3:234–239.
31. Kleinman, M.E., Tepper, O.M., Capla, J.M., Bhatt, K.A., et al. (2003). Increased circulating AC133+ CD34+ endothelial progenitor cells in children with hemangioma. *Lymphat. Res. Biol.* 1:301–307.
32. Khan, Z.A., Melero-Martin, J.M., Wu, X., Paruchuri, S., et al. (2006). Endothelial progenitor cells from infantile hemangioma and umbilical cord blood display unique cellular responses to endostatin. *Blood* 108:915–921.
33. Greenberger, S., Boscolo, E., Adini, I., Mulliken, J.B., et al. (2010). Corticosteroid Suppression of VEGF-A in Infantile Hemangioma-Derived Stem Cells. *N. Engl. J. Med.* 362:1005–1013.
34. Greenberger, S., Yuan, S., Walsh, L.A., Boscolo, E., et al. (2011). Rapamycin Suppresses Self-Renewal and Vasculogenic Potential of Stem Cells Isolated from Infantile Hemangioma. *J. Invest. Dermatol.* 131:2467–2476.

35. Iaccarino, G., Ciccarelli, M., Sorriento, D., Galasso, G., et al. (2005). Ischemic neoangiogenesis enhanced by beta2-adrenergic receptor overexpression: a novel role for the endothelial adrenergic system. *Circ. Res.* 97:1182–1189.
36. Herbert, A., Ng, H., Jessup, W., Kockx, M., et al. (2011). Hypoxia regulates the production and activity of glucose transporter-1 and indoleamine 2,3-dioxygenase in monocyte-derived endothelial-like cells: possible relevance to infantile haemangioma pathogenesis: Hypoxia and haemangioma. *Br. J. Dermatol.* 164:308–315.
37. Tan, S.T., Wallis, R.A., He, Y., and Davis, P.F. (2004). Mast cells and hemangioma. *Plast. Reconstr. Surg.* 113:999–1011.
38. Adams, D.M., and Lucky, A.W. (2006). Cervicofacial vascular anomalies. I. Hemangiomas and other benign vascular tumors. *Semin. Pediatr. Surg.* 15:124–132.
39. Puttgen, K.B., Pearl, M., Tekes, A., and Mitchell, S.E. (2010). Update on pediatric extracranial vascular anomalies of the head and neck. *Childs Nerv. Syst.* 26:1417–1433.
40. Haggstrom, A.N., Lammer, E.J., Schneider, R.A., Marcucio, R., et al. (2006). Patterns of infantile hemangiomas: new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development. *Pediatrics* 117:698–703.
41. Léauté-Labrèze, C., Prey, S., and Ezzedine, K. (2011). Infantile haemangioma: Part I. Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural abnormalities: Infantile haemangioma: pathophysiology and clinical aspects. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 25:1245–1253.
42. Chang, L.C., Haggstrom, A.N., Drolet, B.A., Baselga, E., et al. (2008). Growth Characteristics of Infantile Hemangiomas: Implications for Management. *PEDIATRICS* 122:360–367.
43. Hartzell, L.D., and Buckmiller, L.M. (2012). Current Management of Infantile Hemangiomas and Their Common Associated Conditions. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 45:545–556.
44. Mulliken, J.B., and Enjolras, O. (2004). Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: missing links. *J. Am. Acad. Dermatol.* 50:875–882.
45. Suh, K.-Y., and Frieden, I.J. (2010). Infantile Hemangiomas With Minimal or Arrested Growth: A Retrospective Case Series. *Arch. Dermatol.* 146.

46. Chamlin, S.L., Haggstrom, A.N., Drolet, B.A., Baselga, E., et al. (2007). Multicenter Prospective Study of Ulcerated Hemangiomas. *J. Pediatr.* 151:684–689.e1.
47. Dubois, J., Milot, J., Ingrid Jaeger, B., McCuaig, C., et al. (2006). Orbit and eyelid hemangiomas: Is there a relationship between location and ocular problems? *J. Am. Acad. Dermatol.* 55:614–619.
48. Haggstrom, A.N., Garzon, M.C., Baselga, E., Chamlin, S.L., et al. (2010). Risk for PHACE Syndrome in Infants With Large Facial Hemangiomas. *PEDIATRICS* 126:e418–e426.
49. Mattassi, R., Loose, D.A., and Vaghi, M. (2015). Hemangiomas and vascular malformations: an atlas of diagnosis and treatment.
50. Berlien, H.-P., and Philipp, C. (2015). Principles of Treatment of Hemangiomas., In: Mattassi, R., Loose, D.A., and Vaghi, M. Eds. *Hemangiomas and Vascular Malformations*. Milano: Springer Milan, 89–96.
51. Hoff, S.R., Rastatter, J.C., and Richter, G.T. (2015). Head and Neck Vascular Lesions. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 48:29–45.
52. Annabi, B., Lachambre, M.-P., Plouffe, K., Moundjian, R., et al. (2009). Propranolol adrenergic blockade inhibits human brain endothelial cells tubulogenesis and matrix metalloproteinase-9 secretion. *Pharmacol. Res.* 60:438–445.
53. Léauté-Labrèze, C., de la Roque, E.D., Hubiche, T., Boralevi, F., et al. (2008). Propranolol for Severe Hemangiomas of Infancy. *N. Engl. J. Med.* 358:2649–2651.
54. Drolet, B.A., Frommelt, P.C., Chamlin, S.L., Haggstrom, A., et al. (2013). Initiation and Use of Propranolol for Infantile Hemangioma: Report of a Consensus Conference. *PEDIATRICS* 131:128–140.
55. Saint-Jean, M., Léauté-Labrèze, C., Mazereeuw-Hautier, J., Bodak, N., et al. (2011). Propranolol for treatment of ulcerated infantile hemangiomas. *J. Am. Acad. Dermatol.* 64:827–832.
56. Denoyelle, F., Leboulanger, N., Enjolras, O., Harris, R., et al. (2009). Role of Propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 73:1168–1172.

57. Thoumazet, F., Leaute-Labreze, C., Colin, J., and Mortemousque, B. (2012). Efficacy of systemic propranolol for severe infantile haemangioma of the orbit and eyelid: a case study of eight patients. *Br. J. Ophthalmol.* 96:370–374.
58. Marqueling, A.L., Oza, V., Frieden, I.J., and Puttgen, K.B. (2013). Propranolol and Infantile Hemangiomas Four Years Later: A Systematic Review. *Pediatr. Dermatol.* 30:182–191.
59. Holland, K.E., Frieden, I.J., Frommelt, P.C., Mancini, A.J., et al. (2010). Hypoglycemia in Children Taking Propranolol for the Treatment of Infantile Hemangioma. *Arch. Dermatol.* 146.
60. Pavlakovic, H., Kietz, S., Lauerer, P., Zutt, M., et al. (2010). Hyperkalemia Complicating Propranolol Treatment of an Infantile Hemangioma. *PEDIATRICS* 126:e1589–e1593.
61. Chan, H., McKay, C., Adams, S., and Wargon, O. (2013). RCT of Timolol Maleate Gel for Superficial Infantile Hemangiomas in 5- to 24-Week-Olds. *PEDIATRICS* 131:e1739–e1747.
62. Rössler, J., Wehl, G., and Niemeyer, C.M. (2008). Evaluating systemic prednisone therapy for proliferating haemangioma in infancy. *Eur. J. Pediatr.* 167:813–815.
63. Rössler, J. (2015). Other Medical Treatments for Infantile Hemangioma and Congenital Vascular Tumors., In: Mattassi, R., Loose, D.A., and Vaghi, M. Eds. *Hemangiomas and Vascular Malformations*. Milano: Springer Milan, 103–107.
64. Zheng, J.W., Zhang, L., Zhou, Q., Mai, H.M., et al. (2013). A practical guide to treatment of infantile hemangiomas of the head and neck. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 6:851–860.
65. Ho, N.T.C., Lansang, P., and Pope, E. (2007). Topical imiquimod in the treatment of infantile hemangiomas: a retrospective study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 56:63–68.
66. Barry, R.B.M., Hughes, B.R., and Cook, L.J. (2008). Involution of infantile haemangiomas after imiquimod 5% cream. *Clin. Exp. Dermatol.* 33:446–449.
67. Al Buainian, H., Verhaeghe, E., Dierckxsens, L., and Naeyaert, J.M. (2003). Early treatment of hemangiomas with lasers. A review. *Dermatol. Basel Switz.* 206:370–373.
68. Stier, M.F., Glick, S.A., and Hirsch, R.J. (2008). Laser treatment of pediatric vascular lesions: Port wine stains and hemangiomas. *J. Am. Acad. Dermatol.* 58:261–285.

69. Witman, P.M., Wagner, A.M., Scherer, K., Waner, M., et al. (2006). Complications following pulsed dye laser treatment of superficial hemangiomas. *Lasers Surg. Med.* 38:116–123.
70. Mawn, L.A. (2013). Infantile Hemangioma: Treatment with Surgery or Steroids. *Am. Orthopt. J.* 63:6–13.
71. Krema, H. (2015). Primary Surgical Excision for Pediatric Orbital Capillary Hemangioma. *Semin. Ophthalmol.* 30:214–217.
72. O, T.M.-J., Scheuermann-Poley, C., Tan, M., and Waner, M. (2013). Distribution, Clinical Characteristics, and Surgical Treatment of Lip Infantile Hemangiomas. *JAMA Facial Plast. Surg.* 15:292.
73. Baraldini, V., Coletti, M., Cigognetti, F., and Vercellio, G. (2007). Haemostatic squeezing and purse-string sutures: optimising surgical techniques for early excision of critical infantile haemangiomas. *J. Pediatr. Surg.* 42:381–385.
74. Vercellio, G., and Baraldini, V. (2015). Surgery of Hemangiomas., In: Mattassi, R., Loose, D.A., and Vaghi, M. Eds. *Hemangiomas and Vascular Malformations*. Milano: Springer Milan, 123–129.
75. Patel, K.K., Telfer, M.R., and Southee, R. (2003). A “round block” purse-string suture in facial reconstruction after operations for skin cancer surgery. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 41:151–156.
76. Mulliken, J.B., Rogers, G.F., and Marler, J.J. (2002). Circular excision of hemangioma and purse-string closure: the smallest possible scar. *Plast. Reconstr. Surg.* 109:1544–1554; discussion 1555.
77. Lee, B.-B., Laredo, J., and Neville, R.F. (2015). Clinical Aspects in Vascular Malformations., In: Mattassi, R., Loose, D.A., and Vaghi, M. Eds. *Hemangiomas and Vascular Malformations*. Milano: Springer Milan, 189–197.
78. Gloviczki, P., Duncan, A., Kalra, M., Oderich, G., et al. (2009). Vascular Malformations: An Update. *Perspect. Vasc. Surg. Endovasc. Ther.* 21:133–148.
79. Lee, B.B., Baumgartner, I., Berlien, H.P., Bianchini, G., et al. (2013). Consensus Document of the International Union of Angiology (IUA)-2013. Current concept on the management of arterio-venous management. *Int. Angiol. J. Int. Union Angiol.* 32:9–36.

80. Lee, B.B. (2010). Not All Venous Malformations Needed Therapy Because They Are Not Arteriovenous Malformations: *Dermatol. Surg.* 36:347.
81. Lee, B.B., Lardeo, J., and Neville, R. (2009). Arterio-venous malformation: how much do we know? *Phlebology* 24:193–200.
82. Lee, B.-B., Laredo, J., Neville, R.F., Kim, Y.-W., et al. (2015). Epidemiology of Vascular Malformations., In: Mattassi, R., Loose, D.A., and Vaghi, M. Eds. *Hemangiomas and Vascular Malformations*. Milano: Springer Milan, 165–169.
83. Tasnádi, G. (1993). Epidemiology and etiology of congenital vascular malformations. *Semin. Vasc. Surg.* 6:200–203.
84. Villavicencio, J.L., Scultetus, A., and Lee, B.B. (2002). Congenital vascular malformations: when and how to treat them. *Semin. Vasc. Surg.* 15:65–71.
85. Domp Martin, A., Vikkula, M., and Boon, L.M. (2010). Venous malformation: update on aetiopathogenesis, diagnosis and management. *Phlebology* 25:224–235.
86. Brouillard, P., and Vikkula, M. (2007). Genetic causes of vascular malformations. *Hum. Mol. Genet.* 16:R140–R149.
87. Boon, L.M., Ballieux, F., and Vikkula, M. (2011). Pathogenesis of Vascular Anomalies. *Clin. Plast. Surg.* 38:7–19.
88. Wouters, V., Limaye, N., Uebelhoer, M., Irrthum, A., et al. (2010). Hereditary cutaneomucosal venous malformations are caused by TIE2 mutations with widely variable hyper-phosphorylating effects. *Eur. J. Hum. Genet.* 18:414–420.
89. Limaye, N., Boon, L.M., and Vikkula, M. (2009). From germline towards somatic mutations in the pathophysiology of vascular anomalies. *Hum. Mol. Genet.* 18:R65–R74.
90. Limaye, N., Wouters, V., Uebelhoer, M., Tuominen, M., et al. (2009). Somatic mutations in angiopoietin receptor gene TEK cause solitary and multiple sporadic venous malformations. *Nat. Genet.* 41:118–124.
91. Garzon, M.C., Huang, J.T., Enjolras, O., and Frieden, I.J. (2007). Vascular malformations. *J. Am. Acad. Dermatol.* 56:353–370.

92. Elluru, R.G., and Azizkhan, R.G. (2006). Cervicofacial vascular anomalies. II. Vascular malformations. *Semin. Pediatr. Surg.* 15:133–139.
93. Vaghi, M. (2015). Ultrasound Diagnostics., In: Mattassi, R., Loose, D.A., and Vaghi, M. Eds. *Hemangiomas and Vascular Malformations*. Milano: Springer Milan, 207–211.
94. Puig, S., Casati, B., Staudenherz, A., and Paya, K. (2005). Vascular low-flow malformations in children: current concepts for classification, diagnosis and therapy. *Eur. J. Radiol.* 53:35–45.
95. Dubois, J., and Soulez, G. (2015). Role of MR and CT in Diagnostics., In: Mattassi, R., Loose, D.A., and Vaghi, M. Eds. *Hemangiomas and Vascular Malformations*. Milano: Springer Milan, 213–222.
96. Zheng, J.W., Mai, H.M., Zhang, L., Wang, Y.A., et al. (2013). Guidelines for the treatment of head and neck venous malformations. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 6:377–389.
97. Lee, B.B., Mattassi, R., Loose, D., Yakes, W., et al. (2004). Consensus on Controversial Issues in Contemporary Diagnosis and Management of Congenital Vascular Malformation: Seoul Communication. *Int. J. Angiol.* 13:182–192.
98. Wang, Y.A., Zheng, J.W., Zhu, H.G., Ye, W.M., et al. (2010). Sclerotherapy of voluminous venous malformation in head and neck with absolute ethanol under digital subtraction angiography guidance. *Phlebology* 25:138–144.
99. Su, L., Fan, X., Zheng, L., and Zheng, J. (2010). Absolute Ethanol Sclerotherapy for Venous Malformations in the Face and Neck. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 68:1622–1627.
100. Garrido, J.C., Rubia, M.V., and Loose, D.A. (2015). Sclerotherapy in Vascular Malformations with Polidocanol Foam., In: Mattassi, R., Loose, D.A., and Vaghi, M. Eds. *Hemangiomas and Vascular Malformations*. Milano: Springer Milan, 277–289.
101. Cabrera, J., Cabrera, J., Garcia-Olmedo, M.A., and Redondo, P. (2003). Treatment of venous malformations with sclerosant in microfoam form. *Arch. Dermatol.* 139:1409–1416.
102. Spence, J., Krings, T., terBrugge, K.G., da Costa, L.B., et al. (2010). Percutaneous Sclerotherapy for Facial Venous Malformations: Subjective Clinical and Objective MR Imaging Follow-Up Results. *Am. J. Neuroradiol.* 31:955–960.

103. Chang, C.-J., Yu, J.-S., and Nelson, J.S. (2008). Confocal Microscopy Study of Neurovascular Distribution in Facial Port Wine Stains (Capillary Malformation). *J. Formos. Med. Assoc.* 107:559–566.
104. Vural, E., Ramakrishnan, J., Cetin, N., Buckmiller, L., et al. (2008). The expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in port-wine stains. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 139:560–564.
105. Khaier, A., Nischal, K.K., Espinosa, M., and Manoj, B. (2011). Periocular Port Wine Stain: The Great Ormond Street Hospital Experience. *Ophthalmology* 118:2274–2278.e1.
106. Sharan, S., Swamy, B., Taranath, D.A., Jamieson, R., et al. (2009). Port-wine vascular malformations and glaucoma risk in Sturge-Weber syndrome. *J. Am. Assoc. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus* 13:374–378.
107. Dowling, M.B., Zhao, Y., and Darrow, D.H. (2012). Orofacial manifestations of facial port-wine stains. *J. Am. Acad. Dermatol.* 67:687–693.
108. Klapman, M.H., and Yao, J.F. (2001). Thickening and nodules in port-wine stains. *J. Am. Acad. Dermatol.* 44:300–302.
109. Frohm Nilsson, M., Passian, S., and Wiegleb Edstrom, D. (2010). Comparison of two dye lasers in the treatment of port-wine stains. *Clin. Exp. Dermatol.* 35:126–130.
110. Berlien, H.-P. (2015). Laser Treatment in Vascular Malformations., In: Mattassi, R., Loose, D.A., and Vaghi, M. Eds. *Hemangiomas and Vascular Malformations*. Milano: Springer Milan, 291–305.
111. Kelly, K.M., Choi, B., McFarlane, S., Motosue, A., et al. (2005). Description and analysis of treatments for port-wine stain birthmarks. *Arch. Facial Plast. Surg.* 7:287–294.
112. Anolik, R., Newlove, T., Weiss, E.T., Brightman, L., et al. (2012). Investigation into optimal treatment intervals of facial port-wine stains using the pulsed dye laser. *J. Am. Acad. Dermatol.* 67:985–990.
113. Tanghetti, E., Sherr, E.A., Sierra, R., and Mirkov, M. (2006). The effects of pulse dye laser double-pass treatment intervals on depth of vessel coagulation. *Lasers Surg. Med.* 38:16–21.

114. Park, K.B., Do, Y.S., Kim, D.-I., Kim, Y.W., et al. (2012). Predictive Factors for Response of Peripheral Arteriovenous Malformations to Embolization Therapy: Analysis of Clinical Data and Imaging Findings. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 23:1478–1486.
115. Cho, S.K., Do, Y.S., Shin, S.W., Kim, D.-I., et al. (2006). Arteriovenous malformations of the body and extremities: analysis of therapeutic outcomes and approaches according to a modified angiographic classification. *J. Endovasc. Ther. Off. J. Int. Soc. Endovasc. Spec.* 13:527–538.
116. Zheng, J.W., Zhou, Q., Yang, X.J., Wang, Y.A., et al. (2009). Treatment guideline for hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. *Head Neck* 32:1088–1098.
117. Elluru, R.G., Balakrishnan, K., and Padua, H.M. (2014). Lymphatic malformations: Diagnosis and management. *Semin. Pediatr. Surg.* 23:178–185.
118. Colbert, S.D., Seager, L., Haider, F., Evans, B.T., et al. (2013). Lymphatic malformations of the head and neck—current concepts in management. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 51:98–102.
119. Wiegand, S., Eivazi, B., Barth, P.J., von Rautenfeld, D.B., et al. (2008). Pathogenesis of lymphangiomas. *Virchows Arch.* 453:1–8.
120. Blei, F. (2008). *Congenital Lymphatic Malformations*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1131:185–194.
121. Itakura, E., Yamamoto, H., Oda, Y., Furue, M., et al. (2009). VEGF-C and VEGFR-3 in a series of lymphangiomas: Is superficial lymphangioma a true lymphangioma? *Virchows Arch.* 454:317–325.
122. Bisdorff, A., Mulliken, J.B., Carrico, J., Robertson, R.L., et al. (2007). Intracranial vascular anomalies in patients with periorbital lymphatic and lymphaticovenous malformations. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 28:335–341.
123. Hochman, M. (2011). Current Knowledge and Management of Vascular Anomalies, II: Malformations. *Arch. Facial Plast. Surg.* 13:425.
124. Zeng, R.-S., Liu, X.-Q., Wang, A.-X., Wang, D.-W., et al. (2008). Sequential Treatment of Giant Lymphatic Malformation of the Tongue Combined With Severe Oral and Maxillofacial Deformities. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 66:2364–2371.

125. Perkins, J.A., Manning, S.C., Tempero, R.M., Cunningham, M.J., et al. (2010). Lymphatic malformations: Review of current treatment. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 142:795–803.e1.
126. Fliegelman, L., Friedland, D., Brandwein, M., and Rothschild, M. (2000). Lymphatic malformation: Predictive factors for recurrence. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 123:706–710.
127. Balakrishnan, K., Menezes, M.D., Chen, B.S., Magit, A.E., et al. (2014). Primary Surgery vs Primary Sclerotherapy for Head and Neck Lymphatic Malformations. *JAMA Otolaryngol. Neck Surg.* 140:41.
128. Hammill, A.M., Wentzel, M., Gupta, A., Nelson, S., et al. (2011). Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr. Blood Cancer* 57:1018–1024.
129. Burrows, P.E., Mitri, R.K., Alomari, A., Padua, H.M., et al. (2008). Percutaneous Sclerotherapy of Lymphatic Malformations with Doxycycline. *Lymphat. Res. Biol.* 6:209–216.
130. Gilony, D., Schwartz, M., Shpitzer, T., Feinmesser, R., et al. (2012). Treatment of lymphatic malformations: a more conservative approach. *J. Pediatr. Surg.* 47:1837–1842.
131. Balakrishnan, K., Edwards, T.C., and Perkins, J.A. (2012). Functional and Symptom Impacts of Pediatric Head and Neck Lymphatic Malformations: Developing a Patient-Derived Instrument. *Otolaryngol. -- Head Neck Surg.* 147:925–931.
132. Lee, G.S., Perkins, J.A., Oliaei, S., and Manning, S.C. (2008). Facial nerve anatomy, dissection and preservation in lymphatic malformation management. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 72:759–766.
133. Balakrishnan, K., Majesky, M., and Perkins, J.A. (2011). Head and Neck Lymphatic Tumors and Bony Abnormalities: A Clinical and Molecular Review. *Lymphat. Res. Biol.* 9:205–212.
134. Adams, M.T., Saltzman, B., and Perkins, J.A. (2012). Head and Neck Lymphatic Malformation Treatment: A Systematic Review. *Otolaryngol. -- Head Neck Surg.* 147:627–639.